

# 2017 Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) pentru diagnosticul și tratamentul Bolii Arteriale Periferice, în colaborare cu Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară (ESVS)

**Documentul acoperă boala aterosclerotică a arterelor carotide extracraniene și vertebrale, arterelor mezenterice, arterelor renale și a arterelor extremităților superioare și inferioare**

**Avizat de: Organizația Europeană a Stroke-ului (ESO)**

**Grupul de lucru pentru Diagnosticul și Tratamentul Bolilor Arteriale Periferice al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Chirurgie Vasculară (ESVS)**

**Autorii/membrii grupului de lucru:** Victor Aboyans\* (Presedinte ESC) (Franța), Jean-Baptiste Ricco\*<sup>1</sup> (Co-Președinte) (Franța), Marie-Louise E. L. Bartelink (Olanda), Martin Björckl (Suedia), Marianne Brodmann (Austria), Tina Cohnertl (Austria), Jean-Philippe Collet (Franta), Martin Czerny (Germania), Marco De Carlo (Italia), Sebastian Debus<sup>1</sup> (Germania), Christine Espinola-Klein (Germania), Thomas Kahan (Suedia), Serge Kownator (Franța), Lucia Mazzolai (Elveția), A. Ross Naylor<sup>1</sup> (Marea Britanie), Marco Roffi (Elveția), Joachim Röther<sup>2</sup> (Germania), Muriel Sprynger (Belgia), Michal Tendera (Polonia), Gunnar Tepe (Germania), Maarit Venermo<sup>1</sup> (Finlanda), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), Ileana Desormais (Franța)

**Redactorii documentului:** Petr Widimsky (Redactor coordonator ESC) (Republica Cehă), Philippe Kolh (Redactor coordonator ESVS) (Belgia), Stefan Agewall (Norvegia), Héctor Bueno (Spania), Antonio Coca (Spania), Gert J. De Borst<sup>1</sup> (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Florian Dick<sup>1</sup> (Elveția), Cetin Erol (Turcia), Marc Ferrini (Franța), Stavros Kakkos<sup>1</sup> (Grecia/Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Juhani Knuuti (Finlanda), Jes Lindholt<sup>1</sup> (Danemarca), Heinrich Mattle<sup>2</sup> (Elveția), Piotr Pieniazek (Polonia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Dierk Scheinert (Germania), Horst Sievert (Germania), Iain Simpson (Marea Britanie), Jakub Sulzenko (Republica Cehă), Juan Tamargo (Spania), Lale Tokgozlu (Turcia), Adam Torbicki (Polonia), Nikolaos Tsakountakis (Grecia), José Tunon (Spania), Melina Vega de Cenigal (Spania), Stephan Windecker (Elveția), Jose Luis Zamorano (Spania)

Formularele de prezentare ale tuturor experților implicați în elaborarea acestor ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Documentele suplimentare (Addenda) și întrebările și răspunsurile din aceste ghiduri sunt disponibile la: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>

Pentru informații generale și discuții detaliate privind datele care au oferit baza pentru recomandări, a se vedea <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx095#supplementary-data>.

\* Autorii pentru corespondență: Victor Aboyans, Departamentul de Cardiologie CHRU Dupuytren Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, Franța.

Tel: +33 5 55 05 63 10, Fax: +33 5 55 05 63 34, Email: [vaboyans@live.fr](mailto:vaboyans@live.fr), Jean-Baptiste Ricco, Departamentul de Chirurgie Vasculară, Spitalul Universitar, Rue de la Miletie, 86021 Poitiers, Franța. Tel: +33 549443846, Fax: +33 5 49 50 05 50, Email: [jeanbaptistericco@gmail.com](mailto:jeanbaptistericco@gmail.com)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG) și recenzorii de documente ale Societăților Naționale de Cardiace (NCS): enumerați în Anexă

<sup>1</sup> Reprezentanți ai Societății Europene de Chirurgie Vasculară (ESVS)

<sup>2</sup> Reprezentanți ai Organizației Europene de Accident Vascular Cerebral (ESO)

**Entitățile ESC care au participat la elaborarea acestui document:**

**Asociații:** Asociația Europeană de Cardiologie Preventivă (European Association of Preventive Cardiology EAPC), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (European Association of Cardiovascular Imaging EACVI), Asociația Europeană a Intervențiilor Cardiovasculare Percutanate (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions EAPCI).

**Consilii:** Consiliul pentru Cardiologie Practică (Council for Cardiology Practice PCC), Consiliul pentru Îngrijiri Primare Cardiovasculare (Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC CCPC), Consiliul pentru Hipertensiune (Council on Hypertension CHT).

**Grupuri de Lucru:** Ateroscleroză și Biologie Vasculară, Farmacoterapie Cardiovasculară, Chirurgie Cardiovasculară, Circulație Periferică, Tromboză.

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză al Societății Române de Cardiologie, Președinte Dr. Mircea Iurciuc, Secretar S.L. Dr. Andrea Ciobanu și efectuată de Dr. Andrea Ciobanu, Dr. Ruxandra Copciag, Dr. Luiza M. Luchian.

**Cuvinte cheie:** ghiduri; boala arterială periferică; boala arterelor carotide; boala arterelor vertebrale; boala arterelor membrelor superioare; boala arterelor mezenterice; boala arterelor renale; boala arterelor membrelor inferioare; boala arterială cu localizări multiple.

## CUPRINS

Abrevieri și acronime .....	59
1. Preambul .....	61
2. Introducere.....	62
3. Epidemiologie și factori de risc .....	63
3.1 Epidemiologie .....	64
3.2 Factori de risc.....	64
3.3 Prognostic .....	64
4. Aspecte generale.....	65
4.1 Abordarea diagnosticului .....	65
4.1.1 Anamneza.....	65
4.1.2 Examenul clinic.....	65
4.1.3 Testele de laborator.....	65
4.1.4 Metodele de diagnostic pentru PADs.....	65
4.2 Abordarea terapeutică.....	67
4.2.1 Renunțarea la fumat.....	67
4.2.2 Medicamente hipolipemiante .....	67
4.2.3 Medicamente antitrombotice.....	67
4.2.4 Medicamente antihipertensive.....	67
5. Medicamentele antitrombotice în bolile arteriale periferice .....	68
5.1 Tratamentul antitrombotic în boala carotide .....	68
5.1.1 Terapia antiplachetară unică.....	68
5.1.2 Terapia antiplachetară duală.....	69
5.2 Terapia antitrombotică în boala arterială a membrelor inferioare .....	70
5.2.1 Terapia antiplachetară unică.....	70
5.2.2 Terapia antiplachetară duală și triplă .....	70
5.2.3 Terapia antitrombotică după operația de bypass cu grefon la nivelul membrelor inferioare .....	71
5.2.4 Medicația antitrombotică după terapia endovasculară pentru boala arterială a membrelor inferioare .....	72
5.2.5 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și boală arterială coronariană concomitentă.....	72
5.3 Terapia antitrombotică la pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare care necesită anticoagulare orală pe termen lung.....	73
5.4 Terapia antitrombotică după tratament endovascular în alte teritorii.....	74
6. Boala arterelor carotide extracraniale și vertebrale.....	74
6.1 Boala arterelor carotide.....	75
6.1.1 Definiție .....	75
6.1.2 Diagnostic .....	75
6.1.3 Tratament.....	76
6.1.4 Managementul bolii arterelor carotide.....	76
6.2 Boala arterelor vertebrale .....	80
6.2.1 Definiție și istoria naturală .....	80
6.2.2 Imagistică .....	80
6.2.3 Managementul bolii arterelor vertebrale.....	81
7. Boala arterială a membrelor superioare.....	82
7.4 Metode de diagnostic .....	82
7.4.1 Ultrasonografie Duplex .....	82
7.4.2 Angiografie prin tomografie computerizată....	82
7.4.3 Angiografie prin rezonanță magnetică.....	82
7.4.4 Angiografie cu substrație digitală.....	82
7.4.5 Tomografie cu emisie de pozitroni.....	82
7.5 Tratament .....	82
7.5.1 Tratament endovascular .....	83
7.5.2 Chirurgie deschisă.....	83
7.5.3 Terapie medicală .....	83
8. Boala arterială mezenterică.....	83
8.1 Ischemia mezenterică acută .....	83
8.1.1 Diagnostic .....	83
8.1.2 Tratament.....	84
8.2 Boala arterială mezenterică cronică .....	85
8.2.1 Diagnostic .....	85
8.2.2 Tratament.....	85
8.3 Prevenția secundară .....	86
9. Boala arterelor renale .....	86
9.1 Introducere .....	86
9.2 Prezentarea clinică.....	86
9.3 Istoria naturală .....	87
9.4 Strategia de diagnostic.....	87
9.5 Prognostic .....	87
9.6 Tratament .....	87
9.6.1 Tratamentul medical .....	87
9.6.2 Revascularizarea .....	88
10. Boala arterială a membrelor inferioare.....	89
10.1 Prezentarea clinică și istoria naturală.....	90
10.2 Teste diagnostice.....	91
10.2.1 Indicele gleznă-braț.....	91
10.2.2 Testul de efort .....	91
10.2.3 Metodele imagistice.....	91
10.2.4 Alte teste.....	92
10.3 Tratament medical.....	92
10.4 Opțiuni de revascularizare: aspecte generale.....	93
10.5 Managementul claudicației intermitente.....	93
10.5.1 Terapia prin exerciții .....	93
10.5.2 Terapia farmacologică pentru reducerea durerii la mers .....	93
10.5.3 Revascularizarea pentru claudicația intermitentă .....	93
10.5.4 Strategia de management a claudicației intermitente.....	95
10.6 Ischemia cronică amenințătoare a membrului inferior .....	96
10.6.1 Severitatea și stratificarea riscului în ischemia cronică amenințătoare a membrelor: clasificarea Wifl .....	96
10.6.2 Managementul pacienților cu ischemie cronică amenințătoare a membrului inferior .....	98
10.6.3 Stimularea măduvei spinării .....	99
10.6.4 Terapia genică și cu celule stem.....	99
10.6.5 Amputația .....	99
10.7 Ischemia acută a membrului inferior .....	99
10.8 Sindromul degetului albastru.....	100

11. Boala arterială cu localizări multiple.....	100
11.1 Boala arterială cu localizări multiple: epidemiologie și impactul prognostic.....	101
11.2 Screeningul și managementul bolii arteriale cu localizări multiple.....	102
11.2.1 Boala arterială periferică la pacienții cu boală arterială coronariană.....	102
11.2.2 Boala coronariană la pacienții cu boală arterială periferică.....	105
11.2.3 Alte localizări periferice la pacienții cu boală arterială periferică.....	106
12. Afecțiuni cardiace în boala arterială periferică.....	106
12.1 Introducere.....	107
12.2 Insuficiența cardiacă și boala arterială periferică .	107
12.2.1 Epidemiologie.....	107
12.2.2 Insuficiența cardiacă la pacienții cu boală arterială periferică.....	108
12.2.3 Boala arterială periferică la pacienții cu insuficiență cardiacă.....	108
12.3 Boala arterială periferică și fibrilația atrială.....	108
12.3.1 Considerații generale.....	108
12.3.2 Tratamentul antitrombotic la pacienții cu fibrilație atrială.....	108
12.4 Boala arterială periferică și valvulopatiile.....	108
12.5 Boala arterială periferică și căile de acces vascular pentru intervențiile cardiace.....	109
13. Lacune în dovezi.....	109
14. Mesaje din Ghid despre ce trebuie și ce nu trebuie făcut.....	109
15. Addenda web și documentele suplimentare.....	109
16. Apendix.....	113
17. Bibliografie.....	113

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

AAA	anevrism de aortă abdominală
ABI	indice gleznă-braț
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACEIs	inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
ACS	sindrom coronarian acut
ACSRS	Riscul de accident vascular cerebral în ateroscleroza carotidiană asimptomatică
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ACT	Asymptomatic Carotid Trial
AF	fibrilație atrială
AMERICA	Aggressive detection and Management of the Extension of atherothrombosis în high Risk coronary patients În comparison with standard of Care for coronary Atherosclerosis
ARBs	blocanții receptorilor de angiotensină

ARR	reducerea absolută a riscului
ASTRAL	Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial
BASIL	Bypass versus angioplasty în severe ischaemia of the leg
BEST-CLI	Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy în Patients with Critical Limb Ischaemia
BMT	cel mai bun tratament medical
BP	tensiune arterială
CABG	revascularizare prin bypass aorto-coronarian
CAD	boală arterială coronariană
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin în Patients at Risk of Ischaemic Events
CAPTURE	Carotid ACCULINK/ACCUNET Post-Approval Trial to Uncover Rare Events
CARESS	Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli în Symptomatic carotid Stenosis
CASPAR	Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid în Bypass Surgery for Peripheral Arterial disease
CAS	stentarea arterei carotide
CCA	artera carotidă comună
CEA	endarterectomie carotidiană
CFA	artera femurală comună
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes mellitus, Stroke or TIA (2 points), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
CI	interval de încredere
CKD	boală renală cronică
CLEVER	Claudication: exercise versus endoluminal revascularization
CLTI	ischemie cronică amenințătoare a membrelor
CMI	ischemie cronică mezenterică
CONFIRM	Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter
CORAL	Cardiovascular Outcomes în Renal Atherosclerotic Lesions
CPG	Committee for Practice Guidelines (Comitetul pentru elaborarea Ghidurilor de Practică medicală)

CPB	bypass cardiopulmonar	MI	infarct miocardic
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial	MRA	angiografie prin rezonanță magnetică
CTA	angiografie prin tomografie computerizată	MR CLEAN	MultiCenter Randomized Clinical Trial of Ischemic Stroke în the Netherlands
CV	cardiovascular	MRI	imagistică prin rezonanță magnetică
DAPT	terapie antiplachetară duală	MSAD	boală arterială cu localizări multiple
DES	stent cu eliberare de medicamente	MWD	distanță maximă de mers
DSA	angiografie cu substrație digitală	NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
DUS	ultrasonografie duplex arterială	NNH	număr necesar să dăuneze
DECREASE-V	Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation	NNT	număr necesar pentru a trata
DRASTIC	Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study	NOAC	anticoagulant oral non-vitamină K
ECG	electrocardiogramă	OAC	anticoagulante orale
ECST	European Carotid Surgery Trial	ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and în Combination With Ramipril Global Endpoint Trial
EPD	dispozitiv de protecție împotriva embolizărilor	OR	Odds ratio
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie	PADs	boli arteriale periferice
ESO	Societatea Europeană de Stroke	PCI	intervenții coronariene percutane
ESVS	Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară	PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events în Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin– Thrombolysis în Myocardial Infarction 54
EUCLID	Effects of Ticagrelor and Clopidogrel în Patients with Peripheral Artery Disease	PRODIGY	PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study
EVA-3S	Endarterectomy vs Stenting în Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis	PTA	angioplastie transluminală percutană
EVT	terapie endovasculară	QOL	calitatea vieții
ExT	terapie prin exerciții	RAAS	sistemul renină-angiotensină- aldosteron
FMD	displazie fibromusculară	RAD	boala arterei renale
GSV	vena safenă mare	RAS	stenoză arterei renale
HDL-C	lipoproteine cu densitate mare	RCT	trial clinic randomizat
HF-ACTION	Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
HITS	semnal tranzitoriu de înaltă intensitate	ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial în Atrial Fibrillation
HOPE	Heart Outcomes Prevention Trial	RR	risc relativ
HR	hazard ratio	RRI	indice de rezistivitate renală
IC	claudicație intermitentă	SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection în Patients at High Risk for Endarterectomy
ICA	artera carotidă internă	SAPT	monoterapie antiplachetară
ICD	defibrilator cardioverter implantabil	SBP	tensiune arterială sistolică
ICSS	International Carotid Stenting Study	SFA	arteră femurală superficială
INR	International normalized ratio	SPACE	Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy
INVEST	INternational VErapamil-SR/ Trandolapril Study		
LDL-C	lipoproteine cu densitate mică		
LEAD	boală arterială a membrilor inferioare		
LV	ventricul stâng		
MACE	evenimente adverse cardiovasculare majore		

STAR	Stent Placement în Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function
TAMARIS	Efficacy and Safety of XRP0038/NVIFGF în Critical Limb Ischaemia Patients With Skin Lesions
TAVI	implantarea transcatereter a unei protezei valvulare aortice
TBI	indice haluce-braț
TcPO <sub>2</sub>	presiune parțială transcutanată a oxigenului
TIA	accident ischemic tranzitor
TTE	ecocardiografie transtoracică
UEAD	boală arterială a membrelor superioare
VA	arteră vertebrală
VAST	Vertebral Artery Stenting Trial
VHD	boală valvulară cardiacă
VKA	antagonist al vitaminei K
WD	distanță de mers
Wifl	Clasificare Wound, ischaemia and foot infection

## I. PREAMBUL

Ghidurile sintetizează și evaluează datele disponibile până în momentul redactării, cu scopul de a sprijini profesioniștii din domeniul sănătății în selectarea celei mai bune strategii de management pentru fiecare pacient în parte, cu o anumită afecțiune. Ghidurile și recomandările acestora ar trebui să ajute profesioniștii din domeniul sănătății să ia deciziile în practica zilnică. Totuși, decizia finală privind un anumit pacient trebuie luată numai de către profesioniștii din domeniul sănătății care îl îngrijesc, consultându-se cu pacientul și cu aparținătorii, după caz.

ESC, ESVS și ESO, precum și alte societăți sau organizații au elaborat în ultimii ani un număr mare de ghiduri. Datorită impactului lor asupra practicii medicale, au fost stabilite criteriile de calitate pentru elaborarea acestor ghiduri, cu scopul ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și elaborarea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe website-ul ECS (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei anumite teme și sunt actualizate în mod regulat.

Membrii acestui Comitet au fost selectați de către ESC, inclusiv de reprezentanți ai ESVS și ESO să

reprezinte specialiștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați în acest domeniu au efectuat o analiză extinsă a dovezilor publicate cu privire la diagnosticul, managementul unei anumite boli, în concordanță cu politica Comitetului pentru Ghiduri Practice al ESC (CPG) și cu aprobarea ESVS și ESO. S-a efectuat o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, ce a inclus și evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor cu privire la opțiunile de tratament au fost evaluate și clasificate potrivit unor scale predefinite, așa cum este subliniat în Tabelul 1 și 2.

Experții care au scris sau au evaluat Ghidul au completat declarații referitoare la toate relațiile care ar putea fi percepute ca fiind surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Aceste declarații au fost reunite într-un fișier ce poate fi găsit pe website-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificări ale declarațiilor de interes care apar în timpul perioadei de scriere a unui ghid trebuie notificate către ESC și reactualizate. Comitetul a primit întregul suport financiar din partea ESC și ESVS fără nicio implicare a industriei farmaceutice.

CPG al ESC supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este de asemenea responsabil de procesul de aprobare al acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei evaluări extensive de către CPG și experți externi și, în acest caz de experții desemnați de ESVS și ESO. După efectuarea revizuirilor necesare, documentul este aprobat de toți experții care fac parte din Grupul de lucru. Documentul final este aprobat de CPG și ESVS pentru publicarea în *European Heart Journal* și în *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile în momentul respectiv.

Dezvoltarea Ghidurilor ESC în colaborare cu ESVS include de asemenea și crearea unor instrumente de educație și a unor programe de implementare pentru recomandările incluse în versiunile sintetice ale ghidurilor (versiunea de buzunar), slide-uri de sinteză, broșuri cu mesajele esențiale și versiuni electronice pentru aplicațiile digitale (telefoane smart, etc). Aceste versiuni sunt prescurtate și prin urmare, dacă este necesar, trebuie întotdeauna să fie consultată versiunea completă, care este accesibilă gratuit pe website-ul ESC și găzduită pe site-ul EHJ (European Heart Journal). Societățile naționale profesionale membre ESC sunt încurajate să susțină, traducă și să implementeze toate Ghidurile ESC. Programele de implementare

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
<b>Clasa I</b>	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură este benefică, utilă, eficientă.	Este recomandat/ este indicat
<b>Clasa II</b>	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri.	
<b>Clasa IIa</b>	<i>Pondere dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității</i>	<i>Ar trebui luat în considerare</i>
<b>Clasa IIb</b>	<i>Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilă de dovezi/opinii.</i>	<i>Ar putea fi luat în considerare</i>
<b>Clasa III</b>	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anumit tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

<b>Nivel de evidență A</b>	Date obținute din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
<b>Nivel de evidență B</b>	Date obținute dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari nerandomizate.
<b>Nivel de evidență C</b>	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

sunt necesare deoarece s-a demonstrat că evoluția bolii poate fi influențată favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor clinice.

Pentru a verifica dacă practica zilnică, din viața reală, corespunde cu recomandările din ghiduri, sunt necesare anchete populaționale și registre, închizând astfel cercul între cercetarea clinică, elaborarea ghidurilor, difuzarea acestora și implementarea lor în practica clinică.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în totalitate în considerare Ghidurile ESC dezvoltate în colaborare cu ESVS în gândirea clinică, precum și în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Cu toate acestea, ghidurile ESC nu anulează în nici un fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor adecvate și corecte în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient și discutând cu pacientul și cu aparținătorii, după caz, și / sau dacă este necesar. De asemenea, este responsabilitatea profesionistului medical să verifice regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor în momentul prescrierii.

## 2. INTRODUCERE

În 2011, ESC a publicat primul *Ghid privind diagnosticarea și managementul bolilor arteriale periferice*<sup>1</sup>. Această publicație a completat un gol important în compendii Ghidurilor ESC. Între timp, ESVS a lansat în mod regulat câteva ghiduri pentru managementul localizărilor specifice ale bolilor arteriale.

Ambele societăți au subliniat necesitatea abordării multidisciplinare a acestor pacienți. Când a fost luată decizia de a actualiza aceste ghiduri, a fost evident

că eforturile combinate ale ambelor societăți ar oferi cel mai cuprinzător document unic, furnizând ghiduri actualizate pentru clinicieni privind bolile arteriale periferice (PAD).

Este extrem de important ca fiecare cardiolog să fie avizat în ceea ce privește diagnosticul și managementul pacienților cu PAD, deoarece mulți dintre acești pacienți se prezintă și sunt tratați pentru afecțiuni cardiace concomitente. În Ghidul ESC din 2011, un capitol specific a fost dedicat pacienților cu boli coronariene și ale arterelor periferice asociate, acestea având în cea mai mare parte aceeași etiologie și aceiași factori de risc. În cadrul acestui ghid, Grupul de lucru a făcut un pas înainte și a propus un nou capitol privind alte afecțiuni cardiace întâlnite frecvent la pacienții cu PAD. De asemenea, deoarece opțiunile pentru utilizarea și combinarea medicamentelor anti-trombotice au crescut, un capitol specific a fost dedicat utilizării lor în managementul pacienților cu PAD.

În acest document, termenul «boli arteriale periferice» cuprinde toate bolile arteriale, altele decât ale arterelor coronare și aortei. Acest termen trebuie să fie clar delimitat de termenul «boală arterială periferică», care este adesea folosit pentru boala arterială periferică a membrelor inferioare (LEAD). Într-adevăr, alte localizări periferice, inclusiv carotidiene și vertebrale, ale extremităților superioare, arterelor mezenterice și renale, sunt frecvent afectate, mai ales de ateroscleroză, și completează familia de boli arteriale periferice (PADs). În ceea ce privește arterele carotide și vertebrale, acest document se referă numai la segmentele lor extracraniene, iar specialiștii, alții decât cardiologii și chirurgii vascolari, sunt cei care tratează adesea bolile arteriale intracraniene.

Recomandări generale privind managementul pacienților cu boli arteriale periferice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
În centrele de asistență medicală, se recomandă înființarea unei echipe vasculare multidisciplinare care să ia decizii pentru gestionarea pacienților cu PADs.	I	C
Se recomandă implementarea și susținerea inițiativelor de îmbunătățire a conștientizării medicale și publice a PADs, în special a bolilor arteriale cerebrovasculare și ale membrilor inferioare.	I	C

PAD = boală arterială periferică.  
a Clasă de recomandare.  
b Nivel de dovezi

Grupul de lucru a decis să abordeze numai PADs secundare aterosclerozei, cu câteva excepții în domeniul specifice în care bolile non-aterosclerotice reprezintă un diagnostic diferențial frecvent (de exemplu, displazia fibromusculară în arterele renale). Pentru alte cazuri, cititorii trebuie să aibă întotdeauna în vedere posibilitatea unor afecțiuni non-aterosclerotice și să se informeze din documentele dedicate acestora. Cititorii sunt, de asemenea, invitați să acceseze adenda Web pentru mai multe informații.

ESC și ESVS și-au unit eforturile pentru a crește sensibilizarea medicilor și a publicului cu privire la PAD. Într-adevăr, în timp ce accidentul vascular cerebral este recunoscut ca o condiție gravă și o povară semnificativă în întreaga Europă, alte PADs pot fi la fel de letale și debilitante. Sunt încă necesare eforturi majore pentru a sensibiliza profesioniștii din domeniul sănătății, factorii de decizie și populația generală cu privire la necesitatea unor strategii de prevenire și

management mai timpurii și mai eficiente pentru cele 40 de milioane de persoane de pe continentul nostru afectate de PADs<sup>1,2</sup>.

### 3. EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

#### Mesaje cheie

- În general, riscul diferitelor localizări ale PAD crește rapid cu vârsta și cu expunerea la factorii de risc cardiovascular (CV) major, incluzând fumatul, hipertensiunea, dislipidemia și diabetul. Alți factori de risc sunt încă în curs de investigare.
- Puterea asocierii dintre fiecare factor de risc și fiecare teritoriu vascular este variabilă, însă toți factorii de risc majori trebuie să fie analizați și luați în considerare.
- Când un teritoriu vascular este afectat de ateroscleroză, nu numai că organul corespunzător este periclitat (de ex. creierul pentru boala arterei carotide), dar și riscul total al oricărui eveniment CV

Ce este nou în ghidul PAD 2017?	
MODIFICĂRI ALE RECOMANDĂRIILOR	
2011	2017
<b>Boala arterelor carotide</b>	
EPD în stentul carotidian	
Stenoza carotidiană 60-99% asimptomatică	
–Tratament chirurgical pt toți pacienții	–Tratament chirurgical pentru cei cu risc crescut de AVC <sup>116</sup>
–Stent ca alternativă	–Stent la cei cu risc chirurgical crescut <sup>129,135-137</sup>
	–Stent la cei cu risc chirurgical mediu
<b>Boala arterială a membrilor superioare</b>	
Revascularizare pentru stenoză simptomatică a arterei subclavii	
Revascularizarea stenozei de artera subclavie	
Intâi endovascular	Stent sau chirurgical
Revascularizare pentru stenoza subclavie asimptomatică la pacienți cu/planificați pentru CABG	
<b>Boala arterelor renale</b>	
Stent pentru stenoza >60% aterosclerotică simptomatică <sup>229,231,232</sup>	
<b>Boala arterială periferică a membrilor inferioare</b>	
Leziuni aorto-iliace	
Intâi tratament endovascular pentru "TASC-D"	Tratament chirurgical pentru ocluzii aorto-iliace sau aorto-bi-femorale
	Tratament endovascular ca alternativă în centrele experimentate
Leziuni infra-poplitee	
Intâi endovascular	Bypass cu GSV
	Tratament endovascular <sup>320-326</sup>



<b>NOI RECOMANDĂRI 2017</b>	
<b>Toate bolile arteriale periferice (PADs)</b>	
Screening pentru insuficiența cardiacă (BNP, TTE)	
PADs stabilă + alte situații care necesită anticoagulante (ex. AF): doar anticoagulante <sup>91</sup>	
<b>Boala arterelor carotide</b>	
Angiografie coronariană înainte de intervenția chirurgicală carotidiană electivă <sup>383</sup>	
Revascularizare profilactică de rutină a stenozei carotidiene 70-99% asimptomatice la pacienții cu CABG	
<b>Boala arterelor mezenterice</b>	
D-dimerii pentru a exclude ischemia acută mezenterică	
Fără întârziere în vederea reechilibrării nutriționale în cazul CMI simptomatică	
<b>Boala arterelor renale</b>	
Displazie fibromusculară: angioplastie cu balon fără stentare ca plan de salvare	
<b>Boala arterială a membrelor inferioare (LEAD)</b>	
Statine pentru îmbunătățirea distanței de mers <sup>30,278</sup>	
LEAD + AF: anticoagulante dacă CHADS-VASC >2	
Angiografie în cazul CLTI cu leziuni sub genunchi	
Screening duplex pentru AAA <sup>258,259</sup>	
În caz de CABG: screening-ul LEAD prin ABI, limitarea recoltării venelor în caz de LEAD	
Screening pentru LEAD la pacienții cu CAD <sup>366-368,375-379</sup>	
Screening pentru LEAD la pacienții cu HF	
Clopidogrel preferat față de aspirină <sup>a</sup>	
Tratament antiplachetar în LEAD izolată <sup>b</sup> , asimptomatică <sup>66,67</sup>	

<b>2017 CONCEPTE NOI / REVIZUITE</b>
<p><b>Boala arterială periferică în general:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Echipa vasculară" pentru management multidisciplinar.</li> <li>- Cel mai bun tratament medical: medicamente și intervenții non-farmacologice pentru evoluție optimă. Un capitol special dedicat tratamentului antitrombotic în diferite localizări PAD, inclusiv când sunt necesare anticoagulantele.</li> </ul>
<p><b>Boala carotidiană:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratificarea riscului pentru boala carotidiană asimptomatică.</li> <li>- La pacienții cu CABG, revascularizarea stenozei carotidiene nu este sistematică.</li> </ul>
<p><b>Boala arterială periferică a membrelor inferioare:</b></p> <p>LEAD mascată trebuie diferențiată de boala asimptomatică</p> <p>Managementul modern al claudicației: statine și exerciții fizice (supravegheate) totdeauna recomandate, chiar și după revascularizare. În acest context, beneficiile medicamentelor „vaso-active” în ameliorarea distenței de mers sunt incerte.</p> <p>Ischemia cronică amenințătoare a membrului (CTLI) definește cea mai severă formă de LEAD. În afară de ischemie, trebuie evaluate rănile și infecțiile pentru stratificarea riscului de amputație (noua clasificare WIfI). Clasificarea TASC a fost exclusă din ghiduri.</p> <p>În afară de CAD concomitentă, pacienții cu PAD au adesea și alte afectări cardiace (ex HF, AF). Scenariile majore au fost discutate într-un capitol nou, dedicat.</p>
<p>AAA = anevrismul aortei abdominale; ABI = indice gleznă-braț; AF = fibrilație atrială; BNP = peptid natriuretic cerebral; CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian; CAD = boală arterială coronariană; CLTI = ischemie cronică amenințătoare a membrului; EPD = Dispozitiv de protecție împotriva embolizărilor; HF = insuficiență cardiacă; GSV = vena safenă mare; TASC = Consensul Intersocietăților Transatlantice; TTE = echocardiografie transtoracică.</p> <p><sup>a</sup> Datele recente din studiul COMPASS necesită analize suplimentare și se va reveni în viitor;</p> <p><sup>b</sup> Fără alte afecțiuni care necesită tratament antiplachetar.</p>

este crescut (de ex. evenimente coronariene). Fiecare teritoriu vascular afectat de ateroscleroză poate fi considerat ca marker al riscului CV.

### 3.1 Epidemiologie

Epidemiologia diferitelor tipuri de PADs este prezentată în Addenda Web 3.1

### 3.2 Factori de risc

Deși diferitele localizări ale PAD au factori de risc majori comuni pentru ateroscleroză, impactul acestora și/sau dovezile disponibile diferă în funcție de localizarea arterei. A se vedea Addenda Web 3.2

### 3.3 Prognostic

Ateroscleroza este adesea generalizată. Pacienții cu o singură localizare sunt expuși riscului de evenimente CV fatale și non-fatale.

Dincolo de riscul evenimentelor cerebrovasculare, pacienții cu CAD sunt de asemenea expuși riscului de infarct miocardic (MI) și deces cardiac.<sup>3</sup> Într-o analiză sistematică a 17 studii incluzând 11391 de pacienți cu stenoză carotidiană de >50% asimptomatică, 63% dintre decesele tardive au fost corelate cu evenimente cardiace, cu o rată medie a mortalității cardiace de 2,9% / an.<sup>4</sup>



Multe studii au arătat un risc crescut de mortalitate totală, mortalitate CV și morbiditate (MI, accident vascular cerebral - AVC) la pacienții simptomatici sau asimptomatici cu LEAD, chiar și după ajustarea factorilor de risc convenționali.<sup>5</sup> Un indice gleznă-braț (ABI) <0,90 se asociază cu mai mult decât dublarea la 10 ani a ratelor de evenimente coronariene, mortalitate CV și a mortalității totale.<sup>6</sup> După 5 ani, 20% dintre pacienții cu claudicație intermitentă (IC) prezintă un MI sau AVC și mortalitatea este de 10-15%.<sup>7</sup>

Toate aceste date evidențiază importanța prevenției CV generale, în afara managementului bolii legate de o anumită localizare a aterosclerozei.

## 4. ASPECTE GENERALE

### Mesaje cheie

- Anamneza detaliată și examinarea fizică sunt pași cheie în managementul PADs.
- Dincolo de diagnosticul de LEAD, ABI este, de asemenea, și un marker puternic pentru evenimente CV.
- Managementul PADs include toate intervențiile pentru simptome arteriale specifice, precum și prevenirea riscului CV general.
- Cea mai bună terapie medicală include managementul factorilor de risc CV, inclusiv tratamentul farmacologic optim, precum și măsurile non-farmacologice, cum ar fi renunțarea la fumat, alimentația sănătoasă, pierderea în greutate și exercițiile fizice regulate.

### 4.1 Abordarea diagnostică

#### 4.1.1 Anamneza

Antecedentele personale și familiale trebuie evaluate întotdeauna. Antecedentele familiale includ CAD, boala cerebrovasculară, anevrismul aortic, precum și LEAD.<sup>8-10</sup> Anamneza include evaluarea factorilor de risc CV și comorbidităților, precum și o analiză a simptomelor legate de diferitele teritorii vasculare (a se vedea Tabelul 1 Web). Stilul de viață, obiceiurile alimentare, performanțele de mers și activitatea fizică trebuie să fie investigate sistematic. Trebuie evaluată activitatea fizică.<sup>11</sup>

Chestionarele și evaluarea statusului funcțional oferă rezultate rezonabil de precise. Acestea pot fi utile pentru determinarea gradului de afectare și alegerea măsurilor corespunzătoare de îngrijire.<sup>12,13</sup>

#### 4.1.2 Examenul clinic

Deși examenul fizic în sine are sensibilitate și reproductibilitate relativ reduse, este obligatorie abordarea sistematică (a se vedea Tabelul 2 Web). Dincolo de importanța diagnosticului, semnele clinice au valoare prognostică. Persoanele cu sufluri carotidiene au un risc de 2 ori mai mare de MI sau deces CV comparativ cu cei fără sufluri<sup>14</sup>. Asimetria valorilor tensiunii arteriale (BP) ( $\geq 15$  mmHg) între brațe este un marker al riscului de boală vasculară și de deces.<sup>15</sup> Prezența unui suflu femural este marker independent pentru evenimente cardiace ischemice.<sup>16</sup>

#### 4.1.3 Testele de laborator

Investigațiile trebuie să fie progresive, de la evaluarea biologică «minimă»<sup>17</sup> la testele complementare de laborator, dacă este necesar (subliniate în Tabelul 3 Web).

#### 4.1.4 Metode de diagnostic pentru PADs

##### 4.1.4.1 Indicele gleznă-braț

Indicele gleznă-braț (ABI) este un instrument neinvaziv util pentru diagnosticul și supravegherea LEAD. Este de asemenea un marker puternic al aterosclerozei generalizate și al riscului CV (vezi Tabelul 3). Un ABI  $\leq 0,90$  este corelat cu un risc crescut în medie de 2 până la de 3 ori mai mare de deces CV și total. Un ABI  $> 1,40$  reprezintă rigidizare arterială (calcificarea mediei arteriale) și este, de asemenea, corelat cu un risc mai mare de evenimente CV și mortalitate<sup>6,18</sup>. Este mai frecvent la pacienții vârstnici, în special la cei cu diabet zaharat sau boală renală cronică (CKD). Atunci când se adaugă unui scor de risc, ABI crește riscul la o treime din femeile cu risc scăzut și la o cincime din bărbații cu risc scăzut.<sup>6</sup> Este o metodă validă de evaluare a riscului CV în diferite grupuri etnice, independent de factorii de risc.<sup>18</sup> Spre deosebire de scorul de calcii determinat la nivelul arterelor coronare și de grosimea intima-medie carotidiană, ABI este metoda necostisitoare și rapidă. Este obligatorie o instruire bună.

În plus față de riscul CV general, măsurarea ABI poate identifica riscul unui pacient pentru evenimentele la nivelul membrilor inferioare, care necesită o atenție deosebită și educație pentru prevenirea rănilor piciorului.

Tabelul 3. Indicele gleznă-braț
<p><b>1. La ce tip de pacienți trebuie măsurat IGB în practica clinică?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacienți cu suspiciune de LEAD                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• absența pulsului la membrele inferioare +/- sufluri arteriale</li> <li>• claudicație intermitentă tipică sau simptome sugestive de LEAD</li> <li>• răni care nu se vindecă ale membrelor inferioare</li> </ul> </li> <li>- pacienți la risc de LEAD datorită următoarelor condiții clinice:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• boală aterosclerotică: CAD, orice PADs</li> <li>• alte afecțiuni: AAA, CKD, insuficiență cardiacă</li> </ul> </li> <li>- indivizi asimptomatici, dar la risc pentru LEAD:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• bărbați și femei cu vârsta &gt;65 ani</li> <li>• bărbați și femei cu vârsta &lt;65 ani cu risc CV crescut conform ghidurilor ESC<sup>a</sup></li> <li>• bărbați și femei &gt;50 ani cu istoric familial de LEAD</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>2. Cum se măsoară ABI?</b></p> <p>În poziția culcat pe spate, cu manșeta plasată deasupra gleznei, evitând zonele cu răni. După 5-10 minute de odihnă, se măsoară SPB cu sonda Doppler (5-10 MHz) la arterele tibiale anterioară și posterioară (sau la pedioasa dorsală) a fiecărui picior și la artera brahială a fiecărui braț. Tensiometrele automate nu sunt adecvate pentru măsurarea tensiunii la nivelul gleznei pentru că pot afișa rezultate exagerate în cazul valorilor scăzute la nivelul gleznei. ABI al fiecărui picior se calculează prin împărțirea celei mai mari valori SBP de la nivelul gleznei la cea mai mare valoare SBP de la nivelul brațului.</p>
<p><b>3. Cum se interpretează ABI?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pentru diagnosticul de LEAD se interpretează valoarea fiecărui picior separat (o măsurare ABI pentru fiecare picior).</li> <li>- Pentru stratificarea riscului CV: se consideră cea mai mică valoare măsurată la cele două picioare.</li> <li>- Interpretare:</li> </ul>
<p>AAA=anevrismul aortei abdominale; ABI=indice gleznă-braț; BP= tensiune arterială; CAD=boala arterială coronariană; CKD=boală renală cronică; CV=cardiovascular; ESC=Societatea Europeană de Cardiologie; LEAD=boală arterială a membrelor inferioare; PAD=boală arterială periferică; SBP=tensiune arterială sistolică; alindivizi cu: factor de risc unic crescut semnificativ; diabet zaharat (cu excepția pacienților tineri cu diabet zaharat tip I fără alți factori de risc majori); risc SCORE calculat ≥5% și &lt;10%.</p>

#### 4.1.4.2 Ultrasonografia Duplex

Ultrasonografia duplex (DUS) este adesea primul pas în evaluarea paraclinică vasculară, atât pentru screening, cât și pentru diagnostic. DUS include ecografia în modul-B, Doppler-ul pulsant, continuu, color și power Doppler pentru a identifica și localiza leziunile vasculare și a cuantifica extensia și severitatea lor prin criterii de viteză. Cele mai recente tehnici, cum ar fi imaginile cu flux sau ecografia tridimensională (3D), precum și utilizarea de agenți de contrast, îmbunătățesc în plus performanțele DUS, deși utilizarea acestora este încă limitată. DUS poate detecta boala arterială subclinică (de ex. placa carotidiană), importantă pentru evaluarea riscului CV.<sup>17</sup>

#### 4.1.4.3 Angiografia cu substracție digitală

Angiografia cu substracție digitală (DSA) a fost considerată standardul de referință pentru imagistică vasculară. Din cauza caracterului său invaziv și riscului de complicații, aceasta a fost înlocuită în majoritatea cazurilor cu alte metode mai puțin invazive, cu excepția bolii arteriale cu localizare sub genunchi. Poate fi folosită atunci când există discrepanță între mijloacele imagistice non-invazive.

#### 4.1.4.4 Angiografia prin tomografie computerizată

Angiografia prin tomografie computerizată multi-detector (CTA) are un timp scurt de examinare cu reducerea artefactelor induse de mișcare și respirație din timpul vizualizării vaselor și organelor.

Avantajele CTA includ achiziția rapidă și non-invazivă a imaginilor, disponibilitatea largă, rezoluția înaltă și reconstrucția 3D. Similar cu DSA și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA), CTA afișează o „hartă” a vascularizației, esențială pentru determinarea strategiilor intervenționale (localizarea leziunii și severitatea, starea în amonte/aval de obstrucție). Dezavantajele CTA includ lipsa furnizării datelor funcționale și hemodinamice, expunerea la radiații și utilizarea agenților de contrast iodați, care ar trebui să fie limitată în cazul CKD, cu precauții în caz de alergii. Nefrotoxicitatea poate fi limitată prin reducerea volumului agentului de contrast și asigurarea unei hidratare a pacientului înainte și după imagistică. Beneficiul acetilcisteinei pentru a limita nefrotoxicitatea este incert.<sup>19,20</sup> Studiile recente au sugerat că statinele sau bicarbonatul de sodiu ar putea împiedica nefrotoxicitatea agentului de contrast.<sup>21,22</sup> Sunt necesare cercetări suplimentare.

#### 4.1.4.5 Angiografia prin rezonanță magnetică

În imagistică arterială periferică se utilizează MRA cu substanță de contrast (ex. cu gadoliniu) și fără

substanța de contrast (adică secvențe de phase contrast și de time-of-flight). Aceste ultime tehnici au o rezoluție inferioară și sunt susceptibile de artefacte, limitând interpretarea lor. Reprezintă o alternativă valoroasă la pacienții cu CKD ușoară până la moderată. În comparație cu CTA, MRA nu necesită substanță de contrast iodată și are o rezoluție mai mare la nivelul țesuturilor moi; cu toate acestea, artefactele de mișcare sunt mai frecvente, iar contraindicațiile includ prezența stimulatoarelor cardiace, a defibrilatoarelor cardiace implantabile (ICD) [cu excepția stimulatoarelor cardiace condiționate și compatibile cu imagistică prin rezonanță magnetică (MRI), ICD-urilor și dispozitivelor de resincronizare compatibile cu MRI), claustrofobia și CKD severă. În acest din urmă caz, nu trebuie subestimat riscul de fibroză sistemică nefrogenă după administrarea de gadolinu. <sup>23</sup> Calcificările vasculare, care au potentialul de a afecta procedurile de revascularizare, pot fi subestimate. Stenturile endovasculare nu pot fi evaluate prin MRI.

#### 4.2 Abordarea terapeutică

Abordarea terapeutică la pacienții cu PAD include două aspecte. Primul este de a aborda simptomele specifice ale oricărei localizări și riscul asociat unei leziuni specifice. Acest aspect este abordat în secțiunile următoare.

Al doilea aspect al managementului la acești pacienți este legat de riscul crescut de apariție al oricărui eveniment CV (vezi secțiunea 3.2). Prevenția generală CV este de cea mai mare importanță, iar managementul trebuie să fie multidisciplinar. Cel mai bun tratament medical (BMT) include managementul factorilor de risc CV, inclusiv cea mai bună terapie farmacologică, precum și măsuri nonfarmacologice, cum ar fi renunțarea la fumat, alimentația sănătoasă, scăderea în greutate și exercițiile fizice regulate. <sup>24,25</sup> Componenta farmacologică a BMT include medicamente antihipertensive, hipolipemiente și antitrombotice. La pacienții diabetici, trebuie obținut controlul optim al glicemiei, conform recomandărilor. <sup>26</sup>

##### 4.2.1 Renunțarea la fumat

Numeroase dovezi arată beneficiile renunțării la fumat pentru reducerea evenimentelor CV și a mortalității, în special la pacienții cu boală cerebrovasculară și LEAD. <sup>27,28</sup> Managementul și sprijinul în vederea renunțării la fumat au fost abordate pe larg în Ghidurile ESC din 2016 privind prevenția bolilor CV. <sup>25</sup> Fumatul pasiv ar trebui evaluat și prevenit. <sup>29</sup>

##### 4.2.2 Medicamente hipolipemiente

La toți pacienții cu PAD trebuie urmărită scăderea LDL-C la  $<1,8$  mmol/L ( $<70$  mg/dl) sau scăderea cu  $\geq 50\%$  dacă nivelul inițial al LDL-C este cuprins între 1,8 și 3,5 mmol/l (70 și 235 mg/dl). <sup>25</sup> În studiile observaționale și câteva trialuri clinice randomizate (RCT) la pacienții cu LEAD (de la cazuri asimptomatice la cazuri severe), s-a demonstrat că terapia cu statine duce la scăderea mortalității de toate cauzele și a evenimentelor CV. <sup>30-32</sup> În registrul REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), utilizarea statinelor la pacienții cu LEAD a fost asociată cu scăderea de 17% a ratei de evenimente CV. <sup>33</sup> Chiar și în cele mai avansate stadii ale bolii, terapia cu statine este corelată cu rate mai mici de mortalitate și de evenimente CV majore la 1 an. <sup>34</sup> Tratamentul combinat cu ezetimib la pacienții selectați este, de asemenea, benefic. <sup>35</sup> Într-un studiu randomizat, bezafibratul nu a demonstrat niciun beneficiu față de placebo în reducerea evenimentelor coronariene și cerebrovasculare la pacienți cu LEAD. <sup>36</sup> La cei cu CAD, statinele reduc riscul de accident vascular cerebral. <sup>37,38</sup> Recent, studiul Fourier a demonstrat beneficiile suplimentare ale evolocumabului, un anticorp monoclonal care inhibă proprotein convertaza subtilisin/kexina tip 9 (PCSK9) pentru a reduce evenimentele CV la pacienții cu boală aterosclerotică față de statine în monoterapie. <sup>39</sup> Rezultatele au fost consecvente în subgrupul de 1505 pacienți doar cu LEAD. Sunt așteptate rezultate suplimentare.

##### 4.2.3 Medicamente antitrombotice

Agenții antiplachetari sunt utilizați pentru prevenția secundară a evenimentelor CV la pacienții cu PADs simptomatice. Dovezile sunt disponibile în cea mai mare parte la pacienții cu LEAD și boala cerebrovasculară (vezi Capitolul 5).

##### 4.2.4 Medicamente antihipertensive

Scăderea tensiunii arteriale sistolice (SBP) reduce evenimentele CV. <sup>40</sup> Conform actualelor ghiduri ESC/Societății Europene de Hipertensiune Arterială, <sup>41</sup> este recomandată o țintă BP  $<140/90$  mmHg, cu excepția pacienților cu diabet zaharat, la care tensiunea arterială diastolică  $\leq 85$  mmHg este considerată sigură. La pacienții cu LEAD, aceasta se bazează în principal pe datele din studiul internațional VErapamil-SR/Trandolapril (INVEST). <sup>42</sup> Trebuie evitată scăderea SBP sub 110-120 mmHg, deoarece în acel studiu la pacienții cu LEAD a fost raportată o relație de forma curbei în J între valorile SBP și evenimentele CV. <sup>42</sup> La pacienții varstnici și cei fragili, aceste niveluri trebuie

Recomandări la pacienții cu boli arteriale periferice: cel mai bun tratament medical		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Oprirea fumatului este recomandată tuturor pacienților cu PADs. <sup>27,28</sup>	I	B
Alimentația sănătoasă și activitatea fizică sunt recomandate tuturor pacienților cu PADs.	I	C
Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu PADs. <sup>31,32</sup>	I	A
La pacienții cu PADs se recomandă scăderea LDL-c <1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau scăderea acestuia cu ≥50% dacă valorile initiale sunt 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL). <sup>25</sup>	I	C
La pacienții diabetici cu PADs se recomandă controlul glicemic strict.	I	C
Terapia antiplachetară este recomandată la pacienții cu PADs simptomatice. <sup>51</sup>	I	C <sup>d</sup>
La pacienții cu PADs și hipertensiune arterială se recomandă controlul BP la <140/90 mmHg. <sup>41,42,52</sup>	I	A
ACEIs sau ARBs ar trebui luate în considerare ca primă linie de tratament <sup>c</sup> la pacienții cu PADs și hipertensiune arterială. <sup>47,53</sup>	Ila	B

ACEIs=inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; ARBs=blocanții receptorilor de angiotensina; LDL-C=lipoproteine cu densitate mică; PADs=boli arteriale periferice.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.  
<sup>c</sup> La rasa neagră se vor recomanda blocanți ai canalelor de calciu.  
<sup>d</sup> Nu există dovezi pentru toate localizările. Când acestea vor fi disponibile, vor fi prezentate recomandări specifice, pentru fiecare localizare vasculară în secțiunile respective.

atinse doar dacă sunt bine tolerate, fără hipotensiune ortostatică.<sup>43,44</sup> La pacienții cu PADs sunt recomandate un stil de viață adecvat și aport limitat de sare (<5-6 g/zi).<sup>45</sup> Diureticele, beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACEIs) și blocantele receptorilor de angiotensină (ARBs) sunt toate adecvate ca tratament antihipertensiv, în monoterapie sau în diferite combinații. În studiul INVEST nu s-a constatat nicio diferență în evoluția CV între tratamentul cu verapamil plus trandolapril față de tratamentul cu atenolol plus hidroclorotiazidă.<sup>42</sup> Unele clase pot fi preferate în funcție de comorbidități.<sup>41</sup>

Studiile *Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE)* și *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* au arătat că ACEIs și ARBs reduc semnificativ evenimentele CV la pacienții cu PADs.<sup>46,47</sup> Potrivit acestor studii, ACEIs sau ARBs sunt recomandate pentru prevenția secundară, chiar și la pacienții cu ischemie cronică amenințătoare a membrelor (CLTI). În acest subgrup de pacienți, utilizarea ACEIs sau ARBs a dus la scăderea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACEs) și a mortalității fără niciun efect asupra rezultatelor de la nivelul membrelor.<sup>48</sup>

Este important de menționat că beta-blocantele nu sunt contraindicate la pacienții cu LEAD, deoarece nu determină modificări ale capacității de mers la pacienții cu LEAD ușoară până la moderată.<sup>49</sup> Într-un studiu observațional, pacienții cu LEAD și MI în antecedente care au primit beta-blocante au prezentat o scădere semnificativă, cu 53%, a riscului de evenimente coronariene la 32 de luni.<sup>50</sup> Totuși, beta-blocantele ar trebui prescrise cu atenție pacienților cu CLTI.

## 5. MEDICAMENTELE ANTITROMBOTICE ÎN BOLILE ARTERIALE PERIFERICE

### Mesaje cheie

- Terapia antiplachetară este indicată la toți pacienții cu stenoză a arterei carotide, indiferent de simptomele clinice și de revascularizare. Terapia dublă cu antiplachetare (DAPT) ar trebui administrată timp de cel puțin 1 lună după CAS.
- Monoterapia antiplachetară (SAPT) este indicată numai dacă pacienții cu LEAD sunt simptomatici sau au fost supuși revascularizării. Clopidogrelul este medicamentul antiplachetar preferat la pacienții cu LEAD.
- Terapia anticoagulantă cronică se administrează numai dacă există o indicație concomitentă și poate fi combinată cu SAPT atunci când s-a efectuat recent o procedură de revascularizare.

Terapia cu antiagregante face parte din BMT pentru PADs simptomatice (vezi capitolul 4). Sunt abordate aici problemele specifice CAD și LEAD. Problema DAPT după terapia endovasculară în alte teritorii, precum și problema sensibilă a pacienților cu PAD care necesită anticoagulare [de ex. cu fibrilație atrială concomitentă (AF)] sunt de asemenea abordate.

### 5.1 Tratamentul antitrombotic în boala arterelor carotide

#### 5.1.1 Terapia antiplachetară unică

Deși beneficiul SAPT pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții asimptomatici cu stenoză arterială carotidă >50% nu este susținut printr-un RCT, aspirina în doză mică pe toată durata vieții ar trebui să facă parte din BMT pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral și de alte evenimente CV<sup>54</sup>,

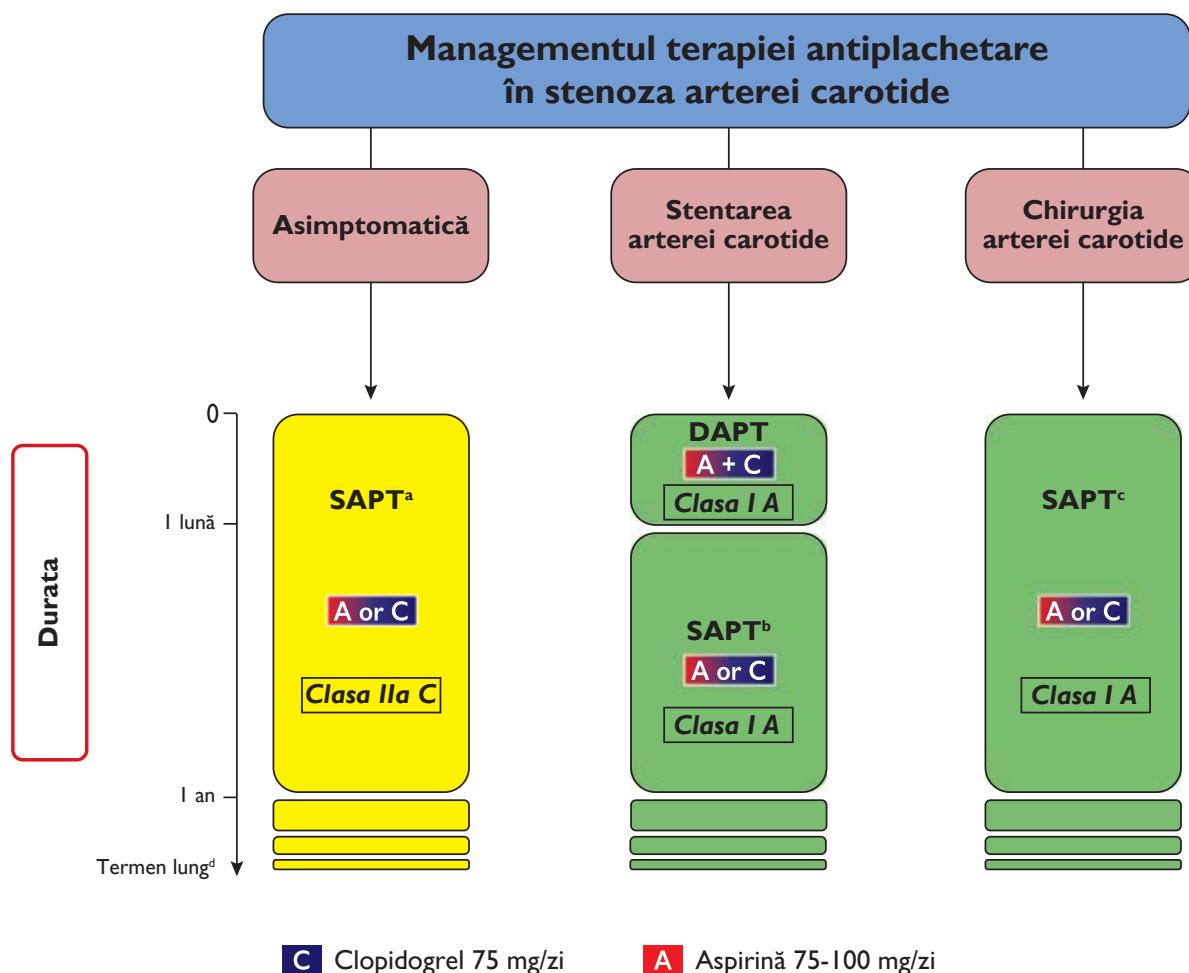
deoarece acești pacienți au de asemenea un risc dublu de MI.<sup>14</sup> În cazul stenozei carotide extracraniene simptomatice se recomandă monoterapie antiplachetară.<sup>54,55</sup> Clopidogrel (75 mg/zi) este o alternativă la pacienții cu intoleranță la aspirină.<sup>51</sup>

### 5.1.2 Terapia antiplachetară duală

În cadrul studiului randomizat *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance* (CHARISMA), CAD asimptomatică a fost un criteriu de includere la 7% dintre pacienții înrolați. Nu a fost observat niciun beneficiu între DAPT și SAPT.<sup>56</sup> Studiul *Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis* (CARESS), efectuat pe 108 pacienți, a demon-

strat că DAPT versus aspirină a redus micro-emboliile cerebrale silențioase cu 37% după 7 zile.<sup>57</sup> Nu au fost observate nicio sângerare intracraniană majoră sau amenințătoare de viață, dar dimensiunea lotului a fost mică. Din aceste motive, DAPT poate fi luat în considerare în decurs de 24 de ore de la un accident vascular ischemic sau un atac ischemic tranzitor (TIA) și poate fi continuat timp de 1 lună la pacienții tratați conservator.<sup>58</sup>

DAPT este recomandată pacienților tratați prin stentarea arterelor carotide (CAS). Două RCT mici care au comparat aspirina în monoterapie cu DAPT pentru CAS au fost oprite prematur din cauza rate-lor ridicate de tromboză de stent și a evenimentelor



**Figura 1.** Managementul tratamentului antitrombotic la pacienții cu stenoză a arterei carotide. DAPT = terapie antiplachetară dublă, o combinație zilnică de aspirină (75-100 mg) și clopidogrel (75 mg); CAS = stentarea arterei carotide; SAPT = monoterapie antiplachetară; TIA = atac ischemic tranzitor.

<sup>a</sup>Cu excepția pacientului cu risc foarte înalt de sângerare.

<sup>b</sup>DAPT poate fi utilizată dacă o altă indicație înlocuiește stentarea arterei carotide, cum ar fi sindromul coronarian acut sau intervenția coronariană percutanată mai recentă de 1 an.

<sup>c</sup>În caz de accident vascular cerebral recent sau TIA. O doză de încărcare de aspirină (300 mg) și/sau clopidogrel (300/600 mg) este recomandată în faza acută a accidentului vascular cerebral/TIA sau în timpul CAS.

<sup>d</sup>Atâta timp cât este bine tolerat.

neurologice în grupul care primea doar aspirină.<sup>59,60</sup> Aceste date au fost obținute la 30 de zile. Cele mai multe evenimente au fost legate de proceduri. Durata optimă a DAPT după CAS nu este cunoscută. Studii recente care au arătat leziuni cerebrale tardive la MRI cu difuzie după CAS ridică problema dacă DAPT este necesară dincolo de prima lună.<sup>61</sup> Cu toate acestea, riscurile potențiale constau în transformare hemoragică la pacienții cu accident vascular cerebral recent și sângerare intracraniană la pacienții cu risc de leziuni de reperfuzie ca urmare a revascularizării. DAPT poate fi prelungită mai mult de o lună după CAS, în prezența unui MI recent (<12 luni) și a unui risc scăzut de sângerare (Figura 1).<sup>62</sup>

## 5.2 Terapia antitrombotică în boala arterială a membrilor inferioare

Agenții antiplachetari sunt utilizați la pacienții cu LEAD pentru a preveni evenimentele de la nivelul membrilor inferioare și cele CV generale. Există mai multe strategii antiplachetare, însă indicațiile lor specifice rămân incerte.<sup>63</sup> Un studiu a comparat clopidogrelul cu aspirina<sup>51</sup> și două studii au comparat clopidogrelul plus aspirina cu aspirina în monoterapie.<sup>64,65</sup> Nici un studiu nu a abordat în mod specific rolul agenților antiplachetari în întregul spectru de LEAD (asimptomatică, IC și CLTI). De asemenea, Grupul de Lucru a luat la cunoștință de oprirea prematură a studiului COMPASS pentru eficacitatea «copleșitoare». Studiul a comparat rivaroxaban în monoterapie (5 mg de două ori pe zi) cu terapie duală (aspirină plus rivaroxaban 2,5 mg de două ori pe zi) și cu monoterapie cu aspirină la 27402 pacienți cu CAD sau LEAD. Deoarece datele nu au fost nici prezentate, nici publicate la momentul tipăririi ghidurilor, grupul de lucru nu a reușit să acceseze aceste rezultate și consecințele lor clinice potențiale. Prin urmare, Grupul de Lucru va lua în considerare rezultatele când acestea vor deveni disponibile, precum și opțiunea de actualizare, dacă va fi necesar.

### 5.2.1 Terapia antiplachetară unică

Două studii, unul la populația generală (cu ABI <0,95)<sup>66</sup> și altul la pacienți diabetici (cu ABI <1,0)<sup>67</sup>, nu au găsit niciun beneficiu al tratamentului cu aspirină în LEAD subclinică.

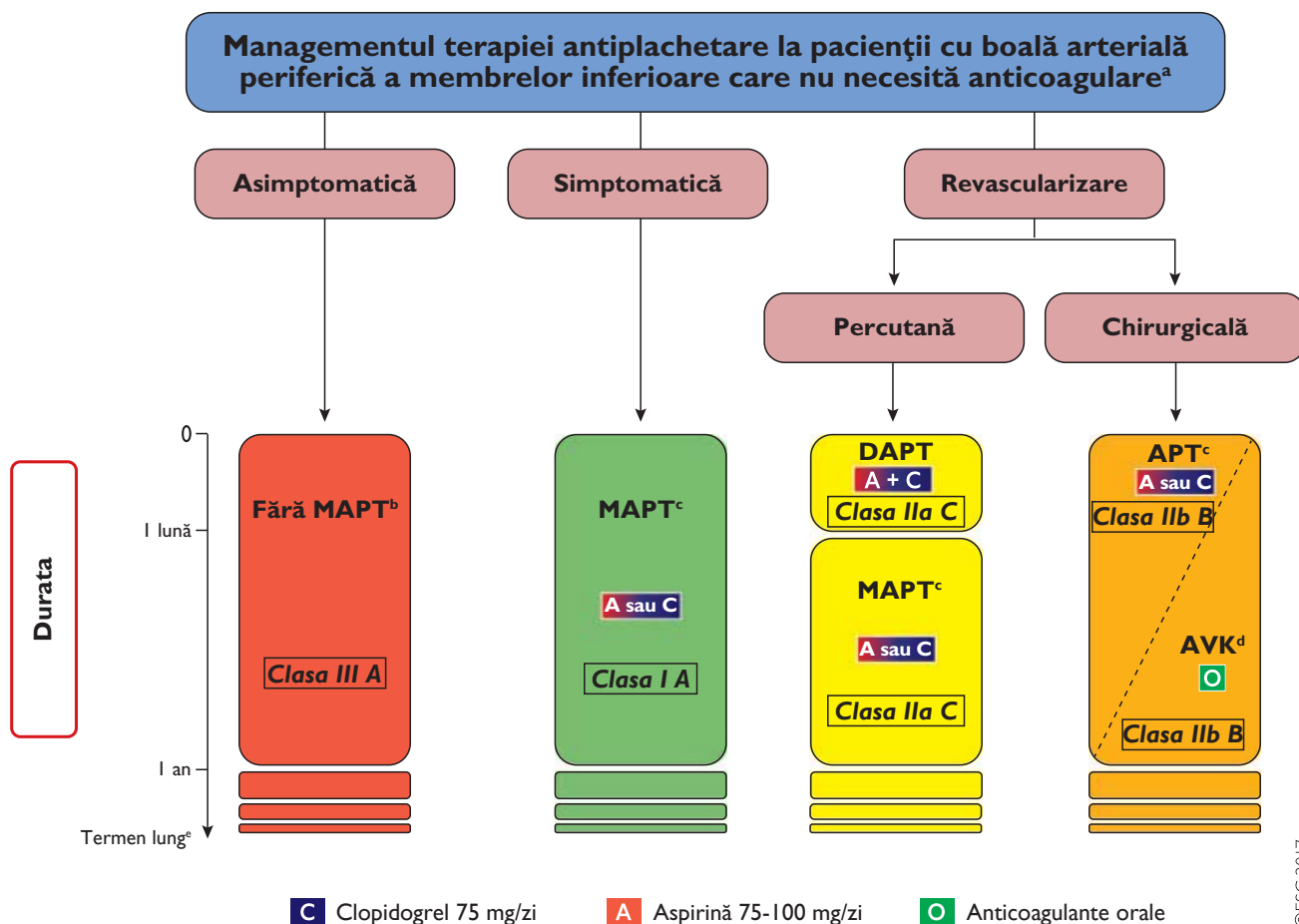
În cazul LEAD simptomatică, cele mai puternice dovezi în favoarea aspirinei de protecție împotriva MACE (combinand MI non-fatal și accidentul vascular cerebral cu decesul CV) provine din Antithrombotic Trialists Collaboration.<sup>54</sup> La 6200 pacienți cu IC, aspirina a redus semnificativ MACE față de lotul

de control (6,4 vs. 7,9%). O altă meta-analiză a RCTs care a comparat aspirina cu placebo la pacienții cu LEAD (simptomatică sau asimptomatică) a arătat o reducere ne semnificativă a MACE {risc relativ [RR] 0,75 [interval de încredere 95% (CI) 0,48-1,18]}.<sup>68</sup> Nu a fost observat niciun beneficiu semnificativ pentru componentele individuale, cu excepția unei reduceri a accidentului vascular cerebral non-fatal [RR 0,64 (95% CI 0,42-0,99)].<sup>68</sup> Într-o analiză post-hoc a studiului *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE), la 3 ani, clopidogrelul a fost superior aspirinei în subgrupul pacienților cu LEAD clinică (n = 6452), cu reducerea semnificativă a mortalității CV [hazard ratio (HR) 0,76 (95% CI 0,64-0,91)] și MACE [HR 0,78 (95% CI 0,95-0,93)], cu un beneficiu similar în subgrupul pacienților cu LEAD și diabet zaharat.<sup>51</sup> În studiul randomizat *Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease* (EUCLID), ticagrelor a fost comparat cu clopidogrel la 13885 de pacienți cu vârsta ≥50 ani cu LEAD simptomatică.<sup>69</sup> Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește MACE [HR 1,02 (95% CI 0,92-1,13)] sau sângerările majore [HR 1,10 (95% CI 0,84-1,43)].

### 5.2.2 Terapia antiplachetară duală și triplă

Până în prezent, nu există date care să dovedească superioritatea DAPT (cu clopidogrel) față de aspirină în monoterapie în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV la pacienții cu LEAD.<sup>63</sup> În subgrupul de pacienți cu LEAD înrolați în studiul CHARISMA (n = 3906), DAPT a dus la reducerea MI [HR 0,63 (95% CI 0,42-0,95)], cu un efect neutru asupra tuturor celorlalte evenimente vasculare, cu prețul creșterii hemoragiei severe, fatale sau moderate [HR 1,99 (95% CI 1,69-2,34)].<sup>65</sup> Din cauza naturii post-hoc a acestei analize și a rezultatelor negative ale studiului global, aceste constatări necesită confirmare în viitor.

Vorapaxar, un inhibitor al receptorului-1 activat de protează, a fost testat comparativ cu placebo adăugat la tratamentul standard antiplachetar pentru prevenția secundară la pacienții cu LEAD clinică (n = 3787).<sup>70</sup> Vorapaxar nu a redus riscul de MACE [HR 0,94 % CI 0,78-1,14)], dar a redus semnificativ riscul de ischemie acută a membrilor inferioare [HR 0,58 (95% CI 0,39-0,86)] și revascularizarea periferică [HR 0,84 (95% CI 0,73-0,97)].<sup>70</sup> Acest beneficiu a fost observat indiferent de mecanismul care a stat la baza ischemiei acute a membrului, inclusiv tromboza grefei chirurgicale și tromboza vasului nativ.<sup>71</sup> Aceste efecte benefice au fost contrabalansate însă de creșterea riscului de sângerare [HR 1,62 (95% CI 1,21-2,18)].



**Figura 2.** Terapia antiplachetară la pacienții cu boală arterială a membrilor inferioare. DAPT = terapie antiplachetară duală; SAPT = monoterapie antiplachetară; VKA = antagonist al vitaminei K.

<sup>a</sup>De ex. concomitent cu AF sau cu proteze valvulare mecanice.

<sup>b</sup>SAPT ar trebui luată în considerare dacă există o altă boală aterosclerotică concomitentă (de ex. boala coronariană).

<sup>c</sup>DAPT poate fi luată în considerare la pacienții cu sindrom coronarian acut recent și/sau intervenție coronariană percutanată (<1 an), stentarea ultimei artere coronare permeabile, boală coronariană multivasculară la pacienți diabetici cu revascularizare incompletă.

<sup>d</sup>Dovezile sunt slabe, iar sângerările se dublează în comparație cu SAPT.

<sup>e</sup>Atât timp cât este bine tolerat.

©ESC 2017

### 5.2.3 Terapia antitrombotică după operația de bypass cu grefon la nivelul membrilor inferioare

Agenții antiplachetari sunt utilizați mai ales după revascularizarea percutană periferică, în timp ce warfarina are un rol minor (Figura 2). Nu există încă date concludente privind inhibitorii orali direcți ai trombinei și ai factorului Xa.<sup>72</sup>

#### 5.2.3.1 Aspirina vs. placebo

Într-o meta-analiză a 952 pacienți, gradul de permeabilitate a grafturilor a fost îmbunătățit semnificativ sub tratament cu aspirină (cu sau fără dipiridamol) comparativ cu placebo (HR 0,42, P = 0,01).<sup>72</sup> Acest efect a fost observat în orice moment al studiului pen-

tru grefoanele protetice, dar nu și pentru grafturile venoase singure (la 12 luni: OR 0,19, P <0,00001). Ratele de amputare, supraviețuire și sângerare au fost similare.

#### 5.2.3.2 Aspirina vs. anticoagulantele orale

În studiul *Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study* nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește patenta grafturilor la pacienții tratați cu aspirină (sau aspirină/dipiridamol) și cei tratați cu antagonisti ai vitaminei K (VKA) pe parcursul a doi ani de urmărire [HR 0,64 (95% CI 0,25-1,63)].<sup>73</sup> Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește rate de mortalitate [OR 1,02 (95% CI 0,83-1,26)] sau amputare [OR 0,99 (95% CI 0,75-1,30)]. Riscul de sângerare majoră s-a dublat

sub tratament cu VKA (cu tinta INR crescut >3).<sup>73</sup> Au fost semnificativ mai puține ocluzii la nivelul bypass-ului venos la pacienții tratați cu VKA față de cei tratați cu aspirină [HR 0,69 (95% CI 0,51-0,94)]. Într-un alt studiu, adăugarea de warfarină la aspirină nu a evidențiat nicio îmbunătățire a permeabilității graftului față de aspirină în monoterapie, dar cu un risc de 2 ori mai mare de sângerari majore.<sup>74</sup> DAPT a fost comparat cu VKA plus clopidogrel (n = 341) în bypass-ul femuro-popliteu, cu un beneficiu marginal asupra eșecului graftului, cu mai multe sângerari și fără efect asupra MACE.<sup>75</sup>

#### 5.2.3.3. Aspirina vs. terapia antiplachetară duală

Dintre cei 851 de pacienți care au avut bypass cu graft sub genunchi, înrolați în trialul clinic randomizat *Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Artery disease (CASPAR)*, nu s-a constatat nicio diferență între aspirină și placebo față de aspirină plus clopidogrel în ceea ce privește apariția ocluziei graftului sau revascularizarea, amputarea deasupra gleznelor a membrului afectat sau mortalitatea [HR 0,98 (CI 95% CI 0,78-1,23)].<sup>64</sup> În subgrupul pre-specificat al pacienților cu graft protetic, obiectivul primar de eficacitate a fost redus la pacienții cu DAPT față de aspirină în monoterapie [HR 0,65 (95% CI 0,45-0,95)], cu interacțiune semnificativă în funcție de tipul de grefon (venos vs. protetic). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în incidența evenimentelor primare atunci când a fost utilizat un graft venos [HR 1,25 (95% CI 0,94-1,67)]. Deși sângerările totale au fost mai frecvente la pacienții cu DAPT [HR 2,65 (95% CI 1,69-4,15)], nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește sângerările severe sau fatale (2,1 vs. 1,2%).

#### 5.2.4 Medicația antitrombotică după terapia endovasculară pentru boala arterială a membrelor inferioare

În prezent, DAPT este recomandată pentru cel puțin 1 lună după intervenție, indiferent de tipul stentului (stent metalic față de stenturi active farmacologic). În studiul randomizat Zilver PTX, care a comparat stenturile provizorii active farmacologic cu stenturile metalice, DAPT a fost administrată timp de 2 luni.<sup>76</sup> În studiul IN.PACT SFA, jumătate dintre pacienți au fost tratați cu DAPT timp de un an.<sup>77</sup> Stenturile amplasate sub genunchi sunt adesea urmate de o perioadă mai lungă de DAPT, dar nu există dovezi specifice. Anticoagularea a fost testată prospectiv după revascularizare percutanată infra-înghinală. Permeabilitatea vasculară nu a fost îmbunătățită, în timp ce sângerarea a crescut semnificativ.<sup>78</sup>

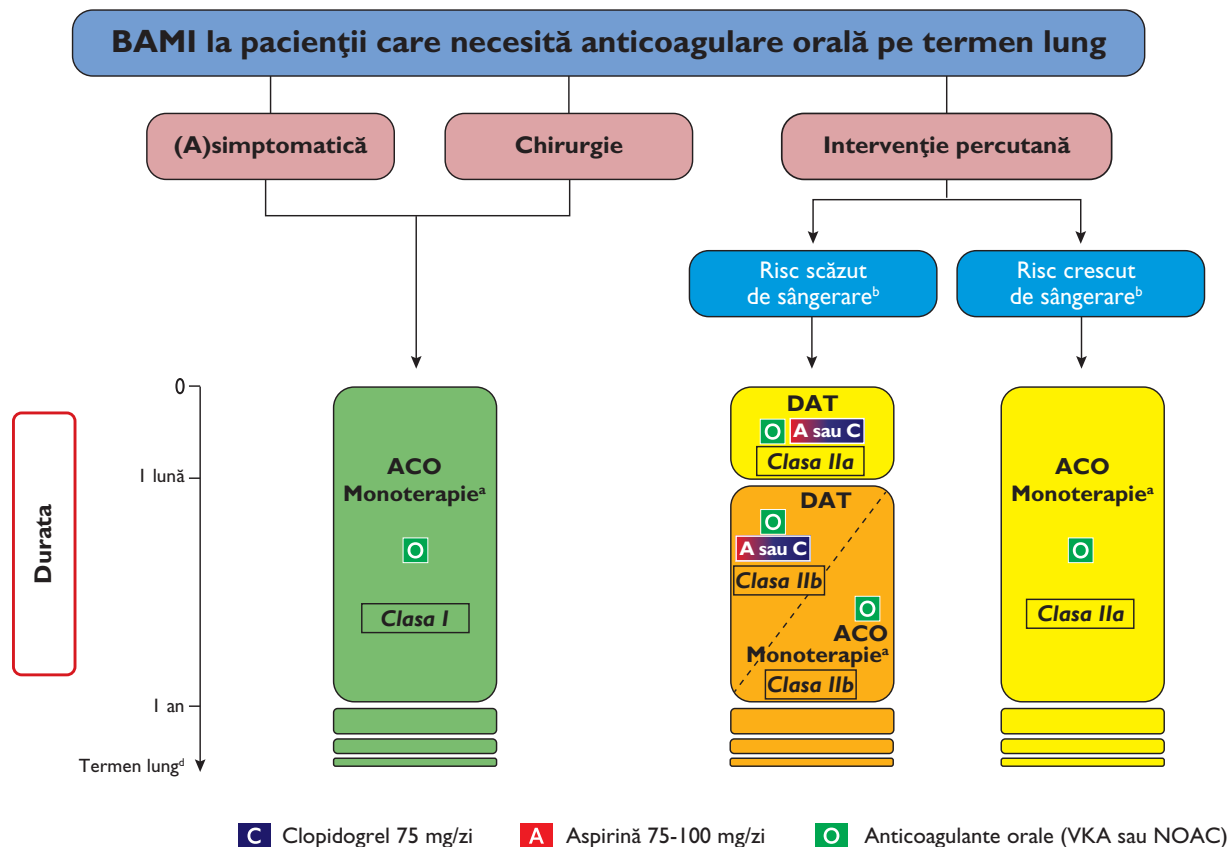
#### 5.2.5 Pacienții cu boală arterială a membrelor inferioare și boală arterială coronariană concomitentă

La pacienții cu CAD, coexistența LEAD se asociază cu un prognostic mai grav, indiferent de manifestările clinice. Are un impact direct asupra duratei și tipului tratamentului antiplachetar, în special atunci când există un istoric de stentare coronariană sau sindrom coronarian acut (ACS). Coexistența LEAD la pacienții cu CAD poate fi un argument pentru DAPT prelungită. Studiul *PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hyperplasia (PRODIGY)* a testat durata DAPT după ACS. Pacienții cu LEAD tratați cu DAPT pe perioadă lungă (24 luni) față de cei tratați cu DAPT pe perioadă scurtă (6 luni) au avut un risc mai scăzut pentru obiectivul primar de eficacitate, compus din deces, MI sau accidente cerebrovasculare [HR 0,54 (95% CI 0,31-0,95)], dar nu și cei fără LEAD [HR 1,28 (95% CI 0,92-1,77)]. Semnificația statistică importantă (P = 0,01) sugerează beneficii specifice numai la pacienții cu LEAD concomitentă.<sup>79</sup> În studiul *Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54)* a fost studiată adăugarea ticagrelor în doză de 90 mg de două ori pe zi sau 60 mg de două ori pe zi în asociere cu doze mici de aspirină la pacienți stabili cu MI în antecedente (1-3 ani).<sup>80</sup> La pacienții cu LEAD cunoscută (5% din întreaga populație), ticagrelor (în dozele obișnuite) a redus semnificativ riscul apariției unor efecte adverse majore ale membrelor inferioare (ischemie acută a membrelor inferioare și revascularizare periferică) [HR 0,65 (95% CI 0,44-0,95)].

În plus, la pacienții cu LEAD, ticagrelor a avut cel mai mare beneficiu, cu reducerea absolută a riscului (ARR) pentru MACE de 4,1% [numărul necesar pentru tratament (NNT) = 25] și un risc absolut de sângerare majoră de 0,12% [număr necesar pentru a face rau (NNH) = 834].<sup>81</sup> De aceea, ticagrelor pe termen lung adăugat dozelor mici de aspirină poate fi luat în considerare la pacienții cu LEAD și istoric de MI (<3 ani).

Durata DAPT în aceste cazuri ar trebui să respecte ghidurile actuale.<sup>82</sup> La pacienții cu LEAD care au beneficiat de revascularizare percutanată infra-înghinală, DAPT poate fi prelungit mai mult de 1 lună când există antecedente (<1 an) de ACS și/sau de intervenție coronariană percutanată (PCI) (Figura 2). În funcție de starea clinică a pacientului, ar trebui luată în considerare reevaluarea anuală a DAPT.





**Figura 3.** Terapia antitrombotică la pacienții cu BAMI care necesită anticoagulare orală. ACS = sindrom coronarian acut; CAD = boală arterială coronariană; CLTI: ischemie cronică amenințătoare a membrului; DAT = terapie antitrombotică duală; BAMI = boală arterială a membrului inferior; NOAC = anticoagulante orale non-vitamina K; OAC = anticoagulant oral; VKA = antagonist al vitaminei K.

<sup>a</sup>DAT poate fi luat în considerare la pacienții cu risc crescut de ischemie definit ca istoric de tromboza a stentului, ischemie acută a membrului sub tratament OAC și CAD concomitentă

(ACS recent, stentarea ultimei artere coronare patente, boală vasculară coronariană multiplă la pacienți diabetici cu revascularizare incompletă).

<sup>b</sup>Comparat cu riscul de accident vascular cerebral/CLTI datorită ocuziei de stent/grefon.

<sup>d</sup>Atâta timp cât este bine tolerat.

### 5.3 Terapia antitrombotică la pacienții cu boală arterială a membrului inferior care necesită anticoagulare orală pe termen lung

Fibrilația atrială (AF) este frecventă la pacienții cu LEAD, cu evoluție mai severă comparativ cu cei fără AF (vezi Secțiunea 12.3).<sup>83,84</sup> Deși sunt rare dovezile pentru un tratament specific antitrombotic la pacienții cu LEAD care au și indicație pentru anticoagulare orală (OAC), primul pas este reevaluarea indicației pentru OAC. OAC ar trebui continuată numai dacă există o indicație obligatorie (de ex. AF paroxistică, persistentă sau permanentă cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă  $\geq 75$  (2 puncte), diabet zaharat, accident vascular cerebral sau TIA (2 puncte), boala vasculară, vârsta 65-74 de ani, scor de categorie de sex ( $CHA_2DS_2-VASc$ )  $\geq 2$ ; proteză valvulară mecanică; tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară recente sau recurente).

De subliniat faptul că LEAD primește 1 punct în scorul  $CHA_2DS_2-VASc$  și poate schimba indicația pentru OAC. O analiză post-hoc a studiului *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF) a raportat o interacțiune semnificativă pentru sângerările relevante clinic majore și non-majore la pacienții cu LEAD ( $n = 839$ ) tratați cu rivaroxaban față de warfarină [HR 1,40 (95% CI 1,06-1,86)], comparativ cu pacienții fără LEAD [HR 1,03 (95% CI 0,95-1,11);  $P = 0,037$ ].<sup>85</sup> Sunt necesare studii suplimentare.

Durata terapiei combinate ar trebui să fie cât mai scurtă posibil (1 lună), în funcție de indicația clinică și de riscul de sângerare.<sup>82,83</sup> Adăugarea unui tratament antiplachetar poate depinde de CAD concomitentă și de necesitatea revascularizării endovasculare în cazurile cu LEAD. Cu excepția cazurilor cu stentare sub

Recomandări privind terapia antitrombotică la pacienții cu boli arteriale periferice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Boala arterială carotidiană</b>		
La pacienții cu stenoză carotidiană simptomatică, se recomandă SAPT pe termen lung <sup>87</sup> .	I	A
DAPT cu aspirină și clopidogrel se recomandă cel puțin o lună după CAS <sup>60</sup> .	I	B
La pacienții cu stenoză asimptomatică a arterei carotide >50%, terapia antiplachetară pe termen lung (în mod obișnuit aspirină în doză mică) ar trebui luată în considerare atunci când riscul de sângerare este scăzut. <sup>c</sup>	IIa	C
<b>Boala arterială a membrilor inferioare</b>		
SAPT pe termen lung este recomandată pacienților simptomatici. <sup>51,54,68</sup>	I	A
SAPT pe termen lung este recomandată pentru toți pacienții care au beneficiat de revascularizare. <sup>72</sup>	I	C
SAPT se recomandă după intervenția chirurgicală de bypass infra-înghinal. <sup>72,88,89</sup>	I	A
La pacienții care necesită tratament antiplachetar, clopidogrelul ar putea fi de preferat față de aspirină. <sup>51,69</sup>	IIb	B
Antagoniștii de vitamină K ar putea fi luați în considerare după bypass-ul autolog venos infra-înghinal. <sup>73</sup>	IIb	B
DAPT cu aspirină și clopidogrel timp de cel puțin 1 lună ar trebui luată în considerare după implantarea de stent infra-înghinal.	IIa	C
DAPT cu aspirină și clopidogrel ar putea fi luat în considerare după bypass-ul sub genunchi cu o graft protetic. <sup>64</sup>	IIb	B
Din cauza lipsei de beneficii dovedite, terapia antiplachetară nu este indicată de rutina la pacienții cu LEAD izolată <sup>d</sup> asimptomatică. <sup>66,67</sup>	III	A
<b>Terapia antitrombotică pentru pacienții cu PADs care necesită anticoagulare orală</b>		
La pacienții cu PADs și AF, OAC; <sup>83,90</sup> – se recomandă atunci când scorul CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc este ≥2 – ar trebui luată în considerare la toți ceilalți pacienți.	I IIa	A B
La pacienții cu PADs care au o indicație pentru OAC (de ex. AF sau proteza valvulară mecanică), ar trebui luat în considerare numai anticoagulantul oral. <sup>91</sup>	IIa	B
După revascularizarea endovasculară, aspirina sau clopidogrelul ar trebui luate în considerare în plus față de OAC timp de cel puțin 1 lună, dacă riscul de sângerare este scăzut în comparație cu riscul de ocluzie al stentului/graftului.	IIa	C
După revascularizarea endovasculară, ar trebui luată în considerare numai OAC dacă riscul de sângerare este ridicat comparativ cu riscul de ocluzie al stentului/graftului.	IIa	C
OAC și SAPT ar putea fi luate în considerare după 1 lună la pacienții cu risc crescut de ischemie sau când există o altă indicație fermă pentru SAPT pe termen lung.	IIb	C
<small>AF = fibrilație atrială; CAS = stentarea arterei carotide; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 (2 puncte), diabet zaharat, accident vascular cerebral sau TIA (2 puncte), boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categoria de sex; DAPT = terapie antiplachetară duală; LEAD = boală arterială a membrilor inferioare; OAC = anticoagulant oral; PAD = boala arterială periferică; SAPT = monoterapie antiplachetară unică.                      Scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se calculează după cum urmează: istoric de insuficiență cardiacă congestivă (1 punct), hipertensiune (1 punct), vârstă &gt;75 ani (2 puncte), diabet zaharat (1 punct), accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau antecedente de tromboembolism arterial, istoric de boală vasculară (1 punct), vârstă 65-74 ani (1 punct), categoria de sex (1 punct în cazul femeilor).  <sup>a</sup>Clasa de recomandare.  <sup>b</sup>Nivelul de evidență.  <sup>c</sup>Cu excepția pacienților cu indicație de OAC pe termen lung.  <sup>d</sup>Fără alte condiții cardiovasculare clinice care să necesite terapie antiplachetară (de ex. boală coronariană sau alte boli arteriale cu localizări multiple).</small>		

genunchi sau a leziunilor complexe cu risc foarte mare de tromboză, terapia triplă (adică aspirina, clopidogrelul și un anticoagulant) este descurajată în acest context. Algoritmul de tratament propus, luând în considerare strategia de management și riscul de sângerare, este prezentat în Figura 3. Se recomandă protecție gastrică cu un inhibitor al pompei de protoni, iar doza de OAC trebuie monitorizată cu atenție, cu INR țintă de 2,0-2,5 la pacienții tratați cu VKA, cu excepția persoanelor cu proteze valvulare mecanice mitrale. La pacienții tratați cu anticoagulante orale non-vitamină K (NOACs), când sunt combinate cu terapia antiplachetară, trebuie folosite cele mai mici doze din studiile de omologare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.<sup>83,86</sup>

#### 5.4 Terapia antitrombotică după tratament endovascular în alte teritorii

A se vedea addenda Web 5.4.

## 6. BOALA ARTERELOR CAROTIDE EXTRACRANIALE ȘI VERTEBRALE

### Mesaje cheie

- Din totalul accidentelor vasculare cerebrale, 10-15% se produc din cauza tromboembolismului dintr-o stenoză de 50-99% a arterei carotide interne.
- Majoritatea pacienților recent simptomatici vor avea beneficii maxime atunci când intervențiile carotidiene sunt efectuate în decursul primelor 14 zile de la debutul simptomelor.
- Având în vedere prognosticul îmbunătățit cu BMT, managementul bolii arteriale carotidiene asimptomatice rămâne controversat. Totuși, unele subgrupe de pacienți ar putea beneficia de pe urma revascularizării.
- Evaluarea riscului perioperator de accident vascular cerebral poate determina dacă endarterectomia carotidiană sau CAS este mai sigură la anumiți pa-

cienți, mai ales precoce după debutul simptomelor și la pacienții cu vârsta >70 de ani. După perioada perioperatorie, ratele de accident vascular cerebral tardiv după endarterectomie carotidiană și CAS sunt similare.

- Stenozele de arteră vertebrală sunt tratate de obicei medicamentos, cu excepția cazurilor în care simptomele recurente persistă în ciuda BMT.

## 6.2 Boala arterelor carotide

### 6.1.1 Definiție

Diferitele moduri de prezentare a evenimentelor cerebrovasculare sunt detaliate în Tabelul 4 Web.<sup>92</sup> Acest capitol se ocupă în primul rând de accidentul vascular cerebral secundar bolii arterelor carotide și vertebrale, nu cardioembolismului. Stenoza arterei carotide se referă la o stenoză  $\geq 50\%$  a arterei carotide interne extracraniane (ICA), severitatea stenozei fiind estimată prin metoda din studiul *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) (Figura 1 Web).<sup>93</sup> În conformitate cu definițiile din studiile majore, stenoza carotidiană este considerată ca fiind “simptomatică” dacă asociază simptome în ultimele 6 luni și “asimptomatică” dacă nu există simptome anterioare sau când simptomele au apărut cu >6 luni în urmă.

### 6.1.2 Diagnostic

#### 6.1.2.1 Evaluarea clinică

Diferitele moduri de prezentare ale evenimentelor cerebrovasculare sunt prezentate în Addenda 6.1.2.1 Web

#### 6.1.2.2 Imagistica

La pacienții cu TIA/accident vascular cerebral este obligatorie evaluarea imagistică urgentă a creierului și a vaselor supra-aortice. DUS este, de obicei, prima modalitate de imagistică carotidiană pentru evaluarea stenozelor ICA extracraniane. Aceasta include măsurători Doppler ale vitezei și rapoarte pentru

evaluarea cu acuratețe a severității stenozei. Pentru estimarea corectă a stenozei ar trebui utilizate criteriile multiple. Mai multe detalii sunt prezentate într-un document recent.<sup>94</sup>

Evaluarea morfologică a plăcii folosind MRI sau DUS (echoluminescență, hemoragie în interiorul plăcii, neregularități ale suprafeței) poate identifica pacienții cu stenoze asimptomatice aflați la risc crescut de accident vascular cerebral ischemic ipsilateral. Alți markeri sunt infarctul silențios pe CT/MRI și detectarea embolizării spontane folosind monitorizarea Doppler transcraniană.<sup>95-97</sup> Combinarea DUS cu Doppler transcranial și/sau DUS transcranială color permite o cunoscere mai aprofundată a stenozei intracraniane și o evaluare a rezervei cerebrovasculare diminuate.<sup>98</sup>

Principalul avantaj al CTA/MRA față de DUS este reprezentat de capacitatea lor de a oferi simultan imagini de la arcul aortic la circulația intracraniană, precum și ale parenchimului cerebral. În timp ce CT este disponibil pe scară mai largă și face diferența între accidentul vascular cerebral ischemic și cel hemoragic, MRI este mai sensibil în detectarea ischemiei cerebrale, în special în perioada precoce post-accident vascular cerebral. CTA oferă sensibilitate și specificitate excelente pentru detectarea stenozei carotidiene.<sup>99</sup> Calcificarea severă poate supraestima severitatea stenozei. MRA nu vizualizează calcificarea vasculară, o problemă importantă în cazul în care se ia în discuție CAS. Într-o metaanaliză, DUS, MRA și CTA au fost similare în detectarea stenozei carotidiene semnificative.<sup>99</sup> DSA intraarterială, necesară pentru ghidarea CAS, dar nu și pentru endarterectomia carotidiană (CEA), este rareori necesară în scopuri de diagnostic și este utilizată numai în situații extrem de selective cu rezultate imagistice non-invazive discordante sau în caz de coexistența a unei alte boli vasculare intracraniane. La un pacient cu TIA recent sau accident vascular cerebral cu stenoză ICA de 50-99%, ecocardiografia și monitorizarea de ritm timp de 24-72 de ore

Recomandări pentru imagistică arterelor carotide extracraniane		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
DUS (ca imagistică de primă linie), CTA și/sau MRA sunt recomandate pentru a evalua amploarea și severitatea stenozelor carotide extracraniane. <sup>99</sup>	I	B
Când se ia în considerare CAS, se recomandă ca orice evaluare prin DUS să fie completată fie de MRA fie de CTA pentru a evalua arcul aortic, precum și circulația extra- și intracraniană. <sup>99</sup>	I	B
Când se ia în considerare CEA, se recomandă ca estimarea stenozei prin DUS să fie coroborată fie cu MRA fie cu CTA (sau cu repetarea DUS într-un laborator vascular experimentat). <sup>99</sup>	I	B

CAS = stentarea arterei carotide; CEA = endarterectomie carotidiană; CTA = angiografie prin tomografie computerizată; DUS = ultrasonografie duplex; MRA = angiografie prin rezonanță magnetică.  
<sup>a</sup>Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup>Nivelul de evidență.

Recomandare privind utilizarea dispozitivului de protecție embolică în timpul stentării carotidei		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Utilizarea dispozitivelor de protecție embolică ar trebui luată în considerare la pacienții supuși stentării arterei carotide.	IIa	C
<sup>a</sup> Clasă de recomandare. <sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

rămân metode adecvate pentru a detecta o potențială sursă de cardioembolism, dar acestea nu ar trebui să întârzie orice intervenția carotidiană.

### 6.1.3. Tratament

#### 6.1.3.1 Tratamentul medical

Managementul medical al pacienților cu boală carotidiană este detaliat în capitolele 4 și 5.

#### 6.1.3.2 Chirurgia deschisă

6.1.3.2.1 Aspecte tehnice. Detaliile despre performanța tehnică a CEA (tipul de anestezie, tipul intervenției, manevre și alte detalii) sunt rezumate în addenda Web 6.1.3.2.1.

6.1.3.2.2 Rezultate postoperatorii. Mai multe studii au identificat factorii prognostici și markerii pentru un risc crescut de accident vascular cerebral după CEA. Vezi addenda Web 6.1.3.2.2.

#### 6.1.3.3 Tehnici endovasculare

CAS este o alternativă potențial mai puțin invazivă față de CEA, cu un risc scăzut de leziuni ale nervilor cranieni, complicații ale plagilor și/sau hematom la nivelul gâtului, dar este predispusă la complicații la nivelul locului de acces. CAS oferă avantaje față de CEA în prezența unui «gât ostil» (radioterapie anterioară, stenoză recurentă), paralizia recurentă a nervului laringeal contralateral sau în cazul unui acces chirurgical dificil [leziuni ICA foarte înalte, leziuni proximale ale arterei carotide comune (CCA)], dar nu neapărat cu un risc mai mic de accident vascular cerebral perioperator. Pacienții cu risc crescut de a prezenta complicații cardiace perioperatorii pot beneficia de CAS pentru a reduce MI perioperator (mai frecvent după CEA).<sup>100</sup> Într-o analiză de subgrup din studiul *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST), mortalitatea la 4 ani a fost semnificativ mai mare [HR 3,40 (95% CI 1,67-6,92)] la pacienții care au avut un MI perioperator.<sup>100</sup>

#### 6.1.3.3.1 Stentarea carotidei: aspecte tehnice.

6.1.3.3.1.1 Criteriile asociate cu o dificultate mai mare a stentării arterei carotide

Vezi addenda Web 6.1.3.3.1.1.

#### 6.1.3.3.1.2 Dispozitivele de protecție embolică

Justificarea pentru folosirea dispozitivelor de protecție cerebrală este susținută de prezența materialu-

lui embolic în filtrele distale,<sup>101</sup> dar utilizarea lor rămâne controversată. Utilizând MRI de difuzie, studiile au raportat rate mai scăzute de embolizare cerebrală cu un dispozitiv proximal de protecție embolică (EPD), dar nici un studiu nu a fost proiectat să poată estima evoluția clinică.<sup>102-106</sup> O meta-analiză a 24 de studii a observat că utilizarea EPD a fost corelată cu un risc mai scăzut de accident vascular cerebral perioperator (RR 0,59; P < 0,001).<sup>107</sup> O analiză globală a RCTs a raportat, de asemenea, rate semnificativ mai mici de accident vascular cerebral/deces perioperatorii (RR 0,57), favorizând EPD.<sup>108</sup> Beneficiile EPD au fost, de asemenea, evidente într-un registru prospectiv cu 1455 de pacienți: la pacienții tratați cu EPD, ratele de mortalitate/accident vascular cerebral intraspitalicești au fost de 2,1% față de 4,9% la pacienții tratați fără EPD (P = 0,004).<sup>109</sup> Cele mai bune rezultate din RCTs au fost observate în studiile CREST și *Asymptomatic Carotid Trial* (ACT-1)), în care protecția cerebrală a fost obligatorie, iar cei care au efectuat CAS au fost instruiți în utilizarea acesteia.<sup>110</sup> În schimb, în studiul *Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy trial* (SPACE) au fost observate rate mai scăzute de accident vascular cerebral ipsilateral la pacienții fără EPD (6,2%) comparativ cu EPD (8,3%).<sup>111</sup> Având în vedere lipsa datelor de înaltă calitate, recomandarea revizuită în aceste ghiduri se bazează pe consensul larg că dispozitivele de protecție embolică ar trebui să fie luate în considerare când se recurge la CAS.

6.1.3.3.2 Stentarea arterei carotide: experiența operatorului și evoluție.

Dovezile sugerează că experiența joacă un rol în rezultatele CAS.<sup>112,113</sup> Vezi addenda Web 6.1.3.3.2.

### 6.1.4 Managementul bolii arterelor carotide

#### 6.1.4.1 Boala arterială carotidiană asimptomatică

6.1.4.1.1 Chirurgia deschisă vs. terapia medicală. Studiile *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) și *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST-1) au comparat CEA cu terapia medicală la pacienții asimptomatici cu stenoză carotidiană 60-99%.<sup>114-116</sup> În ACAS, ratele de accident vascular cerebral ipsilateral/deces la 5 ani sub CEA vs. terapie medicală au fost de 5,1% față de 11,0% (P = 0,0001, NNT = 18). Riscul la 10 ani de "orice" accidente vasculare cerebrale a fost de 13,4% față

<b>Tabelul 4. Caracteristicile corelate cu riscul crescut de accident vascular cerebral la pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică tratați medical (pentru detalii vezi Tabelul 5 addenda Web)</b>	
<b>Clinic<sup>a</sup></b>	TIA controlateral/accident vascular cerebral <sup>121</sup>
<b>Imagistică cerebrală</b>	Infarct silențios ipsilateral <sup>122</sup>
<b>Ultrasonografie</b>	- Progresia stenozei (>20%) <sup>123</sup> - Embolizare spontană la Doppler transcranial (HITS) <sup>124</sup> - Rezervă vasculară cerebrală scăzută <sup>125</sup> - Plăci întinse <sup>b</sup> <sup>126</sup> - Plăci ecolucente <sup>96</sup> - Zone negre (hipoecogene) juxta-luminale întinse <sup>127</sup>
<b>MRA</b>	- Hemoragie în placă <sup>128</sup> - Centru necrotic bogat în lipide
<small>HITS = semnal tranzitor de intensitate ridicată; MRA = angiografie prin rezonanță magnetică; TIA = atac ischemic tranzitor.  <sup>a</sup>Vârsta nu este un predictor de prognostic mai prost.  <sup>b</sup>Mai mult de 40 mm<sup>2</sup> pe analiza digital.</small>	

de 17,9% (P = 0,009, NNT = 22). ACST-I a raportat pentru orice accident vascular cerebral la 5 ani rate de 6,4% față de 11,8% (P <0,0001, NNT = 19). Rata de accidente vasculare cerebrale fatale/invalidante a fost de 3,5% față de 6,1% (P = 0,004, NNT = 38). Într-o analiză combinată a ambelor studii, CEA a avut mai puține beneficii la femei la 5 ani.<sup>117</sup> Totuși, la 10 ani, ACST-III5 a raportat că femeile au obținut un beneficiu mic, dar semnificativ, după CEA (ARR 5,8%, P = 0,05). În orice caz, ambele studii sunt acum destul de vechi. Într-o meta-analiză a 41 de studii, rata de accident vascular cerebral ipsilateral a fost de 2,3/100 persoane-ani în studiile care au finalizat recrutarea înainte de anul 2000, comparativ cu 1,0/100 persoane-ani în perioada anilor 2000-2010 (P <0,001).<sup>118</sup> A fost observată, de asemenea, scăderea cu 60-70% a ratelor anuale de accident vascular cerebral la pacienții tratați medical în ambele studii de-a lungul perioadei de recrutare din anul 1995 până în anul 2010.<sup>114-116,119</sup>

În pofida beneficiului mic, dar semnificativ, favorizând CEA față de terapia medicală, ARR de accident vascular cerebral a fost de numai 4,6% la 10 ani, indicând faptul că 95% dintre pacienții asimptomatici au suferit de fapt intervenții inutile.<sup>97,115</sup> Este necesar să se aleagă revascularizarea la un subgrup de pacienți cu caracteristici clinice și/sau imagistice care le confera un risc mai mare de accident vascular cerebral dacă raman pe BMT<sup>97</sup> (Tabelul 4). În așteptarea dezvoltării unor algoritmi mai bune pentru selectarea pacienților, prezența uneia sau a mai multora dintre aceste caracteristici clinice sau imagistice ar putea fi utilă pentru selectarea pacienților pentru revascularizare.

Foarte important, ACST nu a găsit nici o dovadă că vârsta >75 de ani la includerea în studiu a fost corelată cu reducerea oricărui accident vascular cerebral ipsilateral la 5 sau 10 ani. În plus, severitatea stenozei

nu poate fi un criteriu pentru stratificarea riscului de accident vascular cerebral tardiv. Într-o meta-analiză a 41 de studii, accidentul vascular cerebral ipsilateral la pacienții cu stenoză 50-69% și 70-99% a fost de 1,9 și respectiv 2,1/100 persoane-ani (valoarea p).<sup>118</sup> Nici ACAS și nici ACST nu au găsit vreo dovadă că severitatea stenozei sau ocluzia contralaterală au crescut riscul de accident vascular cerebral tardiv.<sup>114,115,120</sup>

**6.1.4.1.2 Revascularizarea carotidiană: chirurgie vs. stenting.** Cinci RCTs au comparat CEA cu CAS la pacienții asimptomatici cu “risc moderat pentru CEA” (Tabelul 6 Web), în timp ce SPACE-2 a inclus și o un treilea braț pentru BMT. Cele mai mari două RCTs (CREST și ACT-I) au apelat exclusiv la intervenționiști cu experiență. În ACT-I, rata de 2,9% a mortalității/accidentului vascular cerebral după CAS s-a situat sub riscul acceptat de 3%. Din cauza curbei de învățare a CAS, precum și a faptului că aceasta este efectuată în număr mic în mai multe specialități,<sup>129</sup> există motive de îngrijorare dacă ratele de deces/accident vascular cerebral raportate pentru CAS din aceste studii pot fi aplicate și în “lumea reală”. În timp ce unele registre naționale pentru CAS au publicat rate de mortalitate/accident vascular cerebral mai mici de 3%,<sup>130,131</sup> alți autori au raportat variații mari în practică. O analiza de registru a 19381 de proceduri CAS a arătat rezultate variate până la de 4 ori mai mare rata de deces/accident vascular cerebral în spital, în ciuda ajustării pentru tipurile de cazuri.<sup>129</sup> O evaluare sistematică a registrelor mari de date administrative (>1,5 milioane de proceduri) a arătat că 40 % din registre au raportat după CAS rate de deces/accident vascular cerebral crescute cu >3% în cazul pacienților asimptomatici, în timp ce 14% au raportat rate de deces/accident vascular cerebral de peste 5%.<sup>132</sup> În unele registre mari, numărul mediu anual de proceduri CAS la pacienții

Recomandări pentru managementul bolii arterelor carotide asimptomatice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu „risc chirurgical moderat” cu o stenoză de 60-99% asimptomatică, CEA ar trebui luată în considerare în prezența unor caracteristici clinice și/sau imagistice mai multe <sup>c</sup> care ar putea fi asociate cu un risc mai mare de accident vascular cerebral ipsilateral tardiv, cu condiția să se demonstreze că ratele de accident vascular cerebral/deces sunt <3% și speranța de viață a pacientului este >5 ani. <sup>116</sup>	Ila	B
La pacienții asimptomatici care au fost considerați cu „risc crescut pentru CEA <sup>d</sup> și care au o stenoză de 60-99% asimptomatică, în prezența caracteristicilor clinice și/sau imagistice care pot fi asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral ipsilateral tardiv, CAS ar trebui să fie luată în considerare, cu condiția să se demonstreze că ratele de accident vascular cerebral/deces sunt <3% și speranța de viață a pacientului este >5 ani. <sup>135,136</sup>	Ila	B
La pacienții cu „risc chirurgical moderat” cu o stenoză de 60-99% asimptomatică în prezența caracteristicilor clinice și/sau imagistice care ar putea fi asociate cu un risc mai mare de accident vascular cerebral ipsilateral tardiv, CAS ar putea fi o alternativă la CEA cu condiția să se demonstreze că ratele de accident vascular cerebral/deces sunt <3% și speranța de viață a pacientului este >5 ani. <sup>110,129,132,137</sup>	Ilb	B

BP = tensiune arterială, CAS = stentarea arterei carotide, CEA = endarterectomie carotidiană.  
<sup>a</sup>Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup>Nivelul de evidență.  
<sup>c</sup>Vezi Tabelul 4 și Tabelul Web 5.  
<sup>d</sup>Vârsta >80 ani, boală cardiacă semnificativă clinic, boală pulmonară severă, ocluzia arterei carotide interne controlaterale, paralizia nervului laringian recurent controlateral, istoric de intervenție chirurgicală radicală a gâtului sau radioterapie și stenoză recurentă după CEA.

asimptomatici poate fi de doar unul sau două,<sup>133</sup> fiind știut că se asociază cu rate mai mari de accident vascular cerebral/deces perioperator.<sup>134</sup>

Studiul *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) a randomizat pacienți simptomatici și asimptomatici considerați «cu risc ridicat pentru intervenții chirurgicale» fie pentru CEA fie pentru CAS (utilizând EPD de rutină).<sup>135</sup> Riscul chirurgical înalt a fost definit ca boală cardiacă semnificativă clinic, boală pulmonară severă, ocluzie ICA controlaterală, paralizie a nervului laringian recurent controlateral, istoric de chirurgie radicală a gâtului sau radioterapie, stenoză recurentă după CEA și vârsta >80 de ani. Obiectivul primar (deces/acident vascular cerebral/MI la 30 de zile și/sau deces sau accident vascular cerebral ipsilateral între 31 zile și 1 an) a fost identificat la 12,2% dintre pacienții cu CAS și la 20,1% dintre pacienții cu CEA (P = 0,053). La 3 ani, accidentul vascular cerebral major ipsilateral (CAS 1,3% vs. CEA 3,3%), accidentul vascular cerebral minor ipsilateral (6,1% vs. 3,0%) și revascularizarea repetată (3,0% vs. 7,1%) nu au fost statistic diferite.<sup>136</sup> Cu toate acestea, 71% dintre pacienții SAPPHIRE au fost asimptomatici, la care rata de deces/acident vascular cerebral la 30 de zile după CAS a fost de 5,8%, față de 6,1% după CEA,<sup>135</sup> ambele depășind rata de 3% recomandată. Dacă aceste niveluri de risc procedural reflectă practica actuală, cei mai mulți pacienți asimptomatici cu risc chirurgical crescut ar fi mai bine să fie tratați medical.

#### 6.1.4.2 Boala arterială carotidiană simptomatică

6.1.4.2.1 Chirurgia deschisă. Într-o metaanaliza a tuturor pacienților simptomatici randomizați din studiul

NASCET și *European Carotid Surgery Trial* (ECST), cei cu stenoză NASCET 0-49% nu au obținut niciun beneficiu în urma intervenției chirurgicale. CEA a conferit un ARR de accident vascular cerebral la 5 ani de 7,8% la pacienții cu stenoze de 50-69% (NNT = 13). Beneficiul maxim a fost observat la pacienții cu stenoze ICA de 70-99%, unde ARR pentru accidentul vascular cerebral a fost de 15,6% (NNT = 6).<sup>138</sup>

Câteva caracteristici clinice/imagistice sunt asociate cu o rată mai mare de accident vascular cerebral tardiv la pacienții simptomatici cu stenoze de 50-99% dacă sunt tratați medical: vârsta înaintată (în special >75 ani), simptome în ultimele 14 zile, sexul masculin, simptome hemisferice (vs. retiniene), accident vascular cerebral cortical (vs. lacunar), număr crescut de comorbidități medicale, stenoze neregulate, creșterea severității stenozei, ocluzie controlaterală, stenoze intracraniene în tandem și eșecul de a recruta colaterale intracraniene.<sup>139</sup>

O meta-analiză din ECST și NASCET a arătat că atunci când CEA a fost efectuată în primele 14 zile la pacienții cu stenoze de 50-69%, ARR pentru accidentul vascular cerebral la 5 ani a fost de 14,8% (NNT = 7). ARR a scăzut la 3,3% atunci când intervenția s-a efectuat în 2-4 săptămâni (NNT = 30) și la 2,5% când intervenția s-a efectuat în 4-12 săptămâni (NNT = 40). După 12 săptămâni, CEA nu a prevenit niciun accident vascular cerebral. La pacienții cu stenoze de 70-99% la care s-a efectuat CEA în primele 14 zile, ARR pentru AVC la 5 ani a fost de 23,0% (NNT = 4), scăzând până la 15,9%, când intervențiile au fost efectuate în 2-4 săptămâni (NNT = 6) și la 7,9% când intervențiile au fost efectuate în 4-12 săptămâni (NNT = 13). Când intervenția s-a efectuat după 12 săptămâni, ARR a fost

de 7,4% la 5 ani (NNT = 14).<sup>117,139</sup> Se pare că femeile nu au avut aproape nici un beneficiu după CEA atunci când aceasta a fost efectuată după 4 săptămâni.<sup>117,138,139</sup>

Riscul de accident vascular cerebral este ridicat în primele zile după TIA. Riscul precoce de accident vascular cerebral la pacienții cu stenoze ICA de 50-99% a variat de la 5 la 8% în primele 48 de ore după TIA, până la 17% la 72 de ore, 8-22% la 7 zile și 11-25% la 14 zile.<sup>139</sup>

Există controverse dacă CEA poate fi efectuată în siguranță în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. Registrul suedez (n = 2596 CEAs) a raportat că atunci când CEA a fost efectuată în primele 48 de ore, 11,5% dintre pacienți au decedat sau au suferit un accident vascular cerebral, comparativ cu un risc procedural de <5% atunci când CEA a fost făcută ulterior.<sup>140</sup> În schimb, auditul național din Marea Britanie (n = 23235 CEAs) a arătat că atunci când CEA a fost efectuată în primele 48 de ore, rata mortalității/accidentului vascular cerebral a fost mult mai mică decât cea observată în Suedia (3,7%). Ulterior, riscurile procedurale au fost <2%.<sup>141</sup> Un risc similar de scăzut de deces/accident vascular cerebral (3,0%) a fost observat în Germania când CEA a fost efectuată <48 h.<sup>142</sup> Aceste registre sugerează că CEA poate fi efectuată în siguranță în primele 7 zile după debutul TIA/accidentului vascular cerebral minor. Cu toate acestea, nu toți pacienții vor beneficia de revascularizarea de urgență. Este posibil să existe un risc crescut de transformare hemoragică într-o zonă recentă de infarct. Pacienții cu risc înalt sunt aceia care au ocluzie carotidiană acută sau deficit neurologic major persistent, infarct în zona arterei cerebrale medii depășind o treime, dovezi ale hemoragiei parenchimatose pre-existente și dovezi de afectare a stării de cunoaștere.

O meta-analiză a cinci trialuri randomizate a arătat că tratamentul endovascular de urgență al accidentului vascular cerebral ischemic acut (trombectomie mecanică și/sau tromboliză intra-arterială) a fost asociat cu un prognostic funcțional de 2,22 ori mai bun comparativ cu pacienții randomizați pe tratament medical. Terapia endovasculară nu a fost corelată cu un risc modificat de hemoragie intracerebrală simptomatică<sup>143</sup>. În studiul *MultiCenter Randomized Clinical Trial of Ischemic Stroke in the Netherlands* (MR CLEAN), 13% dintre pacienți au beneficiat de CAS simultan, dar nu au fost furnizate date specifice cu privire la riscul procedural.<sup>144</sup>

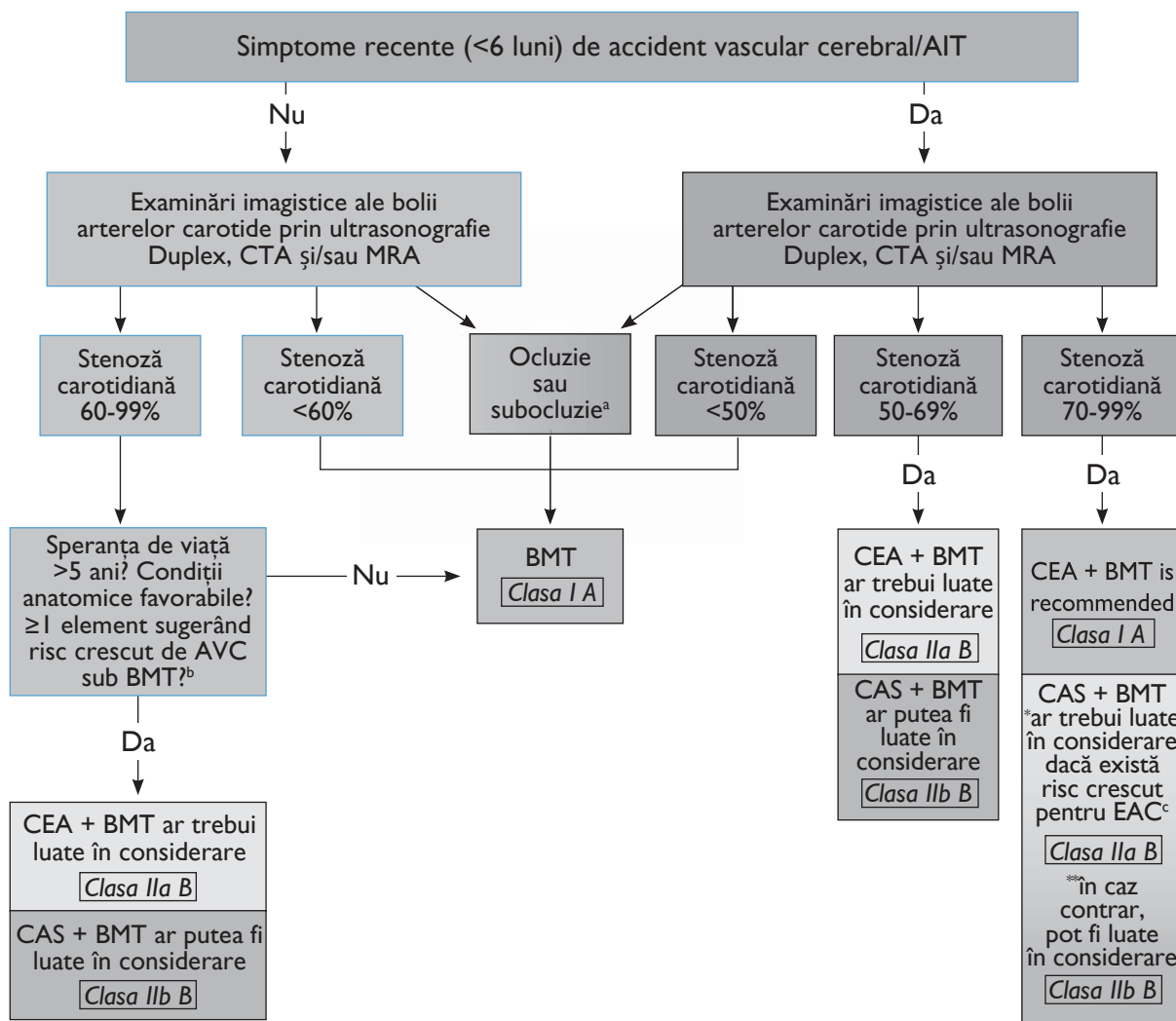
**6.1.4.2.2 Terapia endovasculară vs. chirurgia deschisă.** Obiectivele la 30 de zile în patru mari RCTs contemporane, care compară CEA cu CAS, sunt detaliate în

Tabelul Web 7. În general, riscul de „orice accident vascular cerebral” și „deces/accident vascular cerebral” a fost cu ~50% mai mare după CAS, în primul rând deoarece CAS a fost asociată cu rată semnificativ mai mare de accident vascular cerebral minor. Cu toate că studiul CREST a raportat că majoritatea accidentelor vasculare cerebrale minore perioperatorii s-au rezolvat până în 6 luni,<sup>145,146</sup> s-a raportat, de asemenea, că orice tip de accident vascular cerebral perioperator a fost asociat cu o supraviețuire de 3 ori mai mică pe termen lung,<sup>146</sup> similară supraviețuirii mai mici de 4 ani observată la pacienții care au suferit un MI perioperator.<sup>100</sup>

Într-o meta-analiză a 13 RCTs (80% implicând pacienți simptomatici), CAS a fost asociată cu un risc crescut de orice accident vascular cerebral, dar cu un risc scăzut de MI perioperator și afectare a nervului cranian.<sup>147</sup> Într-o analiză Cochrane (16 RCTs, 7572 pacienți), CAS a fost asociată cu o rată mai mare de deces/accident vascular cerebral periprocedural, în special la pacienții >70 de ani, dar cu riscuri semnificativ mai scăzute pentru MI, leziuni ale nervilor cranieni și hematoame.<sup>148</sup>

Într-o meta-analiză individuală, pacienții tratați cu CEA în primele 7 zile de la debutul simptomelor au avut un risc de accident vascular cerebral/deces de 2,8% față de 9,4% după CAS. Pacienții care au efectuat CEA la 8-14 zile după debutul simptomelor au prezentat un risc de accident vascular cerebral/deces de 3,4% față de 8,6% după CAS.<sup>149</sup> În studiul CREST, CAS efectuată în decurs de 14 zile de la debutul simptomelor a dus la o rată a mortalității/accidentului vascular cerebral AVC de 5,6% față de 2,6% după CEA. La pacienții simptomatici care au suferit o intervenție la 15-60 de zile, CAS a fost corelată cu un risc de deces/accident vascular cerebral de 6,1% comparativ cu 2,3% după CEA.<sup>150</sup>

O meta-analiză<sup>151</sup> a ratelor de deces/accident vascular cerebral la 30 de zile după CEA și CAS la pacienții simptomatici randomizați din studiile CREST, *Endarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis* (EVA-3S), *Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy* (SPACE) și *International Carotid Stenting Study* (ICSS) (Tabelul Web 8) a raportat rate semnificativ mai mari de accident vascular cerebral perioperator la pacienții >70 de ani care au avut CAS. În schimb, vârsta a avut un efect redus asupra rezultatelor după CEA. Creșterea numărului de accidente vasculare cerebrale perioperatorii la pacienții vârstnici cu CAS se poate datora unei poveri mai mari date de afectarea arcului aortic. După peri-



**Figura 4.** Managementul bolii arteriale carotidiene extracraniene. BMT = cel mai bun tratament medical; CAS = stentarea arterei carotide; CEA = endarterectomie carotidiană; CTA = angiografie prin tomografie computerizată; MRA = angiografie prin rezonanță magnetică; TIA = atac ischemic tranzitor.

<sup>a</sup>Cu artera carotidă interioară post-stenotică îngustată până aproape de punctul de ocluzie

<sup>b</sup>Vezi Tabelul 4.

<sup>c</sup>Vârsta >80 de ani, boală cardiacă semnificativă clinic, boală pulmonară severă, ocluzie controlaterală a arterei carotide interne, paralizia nervului laringian recurent ontrolateral, istoric de intervenție radicală sau radioterapie la nivelul gâtului și stenoza recurentă după CEA.

oada perioperatorie de 30 de zile, datele pe termen lung sugerează că rezultatele după CAS sunt aproape identice cu cele după CEA.<sup>152,153</sup> După aceea, magnitudinea estimată a riscului la 30 de zile va determina în mare măsură dacă la anumiți pacienți se prefera CEA sau CAS. Foarte important, într-o analiza sistematică recentă, 72% dintre registre au raportat rate de deces/accident vascular cerebral la 30 de zile după CAS care depășeau pragul de risc recomandat de 6% la pacienții cu stenoză ICA simptomatică.<sup>132</sup>

În Figura 4 este prezentat un algoritm pentru managementul TIA/accidentului vascular cerebral minor la pacienții cu boală carotidiană.

## 6.2 Boala arterelor vertebrale

### 6.2.1 Definiție și istoria naturală

Până la 20% din evenimentele cerebrovasculare ischemice care implică circulația posterioara sunt legate de boala arterelor vertebrale.<sup>156</sup> Pentru mai multe detalii, consultați addenda Web 6.2.1.

### 6.2.2 Imagistica

CTA/MRA au o sensibilitate (94%) și o specificitate (95%) mai mare față de DUS (sensibilitate 70%).<sup>157</sup> Stenoza ostială a arterelor vertebrale este supraestimată de MRA,<sup>158</sup> în timp ce CTA subestimează gradul și prevalența stenozei ostiale a arterei vertebrale. În



Recomandări privind revascularizarea la pacienții cu boală arterială carotidiană simptomatică*		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
CEA este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoze carotidiene de 70-99%, cu condiția ca rata dovedită a decesului/accidentului vascular cerebral procedural să fie <6%. <sup>138,147</sup>	I	A
CEA ar trebui să fie luată în considerare la pacienții simptomatici cu stenoze carotidiene de 50-69%, cu condiția ca rata dovedită a decesului/accidentului vascular cerebral procedural să fie <6%. <sup>138,147</sup>	IIa	A
La pacienții cu simptomatologie recentă cu stenoză de 50-99% care prezintă caracteristici anatomice nefavorabile sau comorbidități medicale, considerați la "risc crescut pentru CEA", ar trebui luată în considerare CAS, cu condiția ca rata dovedită a decesului/accidentului vascular cerebral procedural să fie <6%. <sup>135,145,152</sup>	IIa	B
Când revascularizarea este indicată la pacienții cu „risc chirurgical moderat” cu boală carotidiană simptomatică, CAS ar putea fi considerată ca alternativă la intervenția chirurgicală, cu condiția ca rata dovedită a decesului/accidentului vascular cerebral procedural să fie <6%. <sup>152,153</sup>	IIb	B
Atunci când este decis, se recomandă efectuarea revascularizării stenozei carotidiene 50-99% simptomatice cât mai curând posibil, de preferință în primele 14 zile de la debutul simptomelor. <sup>138,154,155</sup>	I	A
Revascularizarea nu este recomandată la pacienții cu stenoză carotidiană <50%. <sup>138</sup>	III	A

\* Accident vascular cerebral sau TIA care au loc până în 6 luni.

Recomandări pentru managementul stenozelor de artere vertebrale		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu stenoze simptomatice ale arterei vertebrale extracraniene, revascularizarea ar putea fi luată în considerare pentru leziuni ≥50% la pacienții cu evenimente ischemice recurente, în ciuda tratamentului medical optim. <sup>159,160,162</sup>	IIb	B
Revascularizarea stenozei arterei vertebrale asimptomatice nu este indicată, indiferent de gradul de severitate.	III	C

<sup>a</sup>Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup>Nivelul de evidență.

ciuda acestor limitări, DSA este rar necesară pentru diagnostic. Totuși, DSA poate fi necesară la pacienții cu boală arterială vertebrală simptomatică, care sunt potențial candidați pentru revascularizare. La pacienții cu stenoze cunoscute ale arterelor vertebrale, este rezonabil să se utilizeze DUS pentru a evalua progresia stenozei și pentru a urmări pacienții după terapiile de revascularizare.

### 6.2.3 Managementul bolii arterelor vertebrale

Deși niciun RCT prospectiv nu a evaluat diferite medicamente în tratamentul pacienților cu boală arterială vertebrală, aspirina (sau clopidogrelul, dacă aspirina nu este tolerată) și statinele sunt recomandate indiferent de simptome (vezi *Capitolele 4 și 5*). Majoritatea pacienților cu boală arterială vertebrală asimptomatică nu necesită revascularizare.

La pacienții cu evenimente ischemice în ciuda tratamentului antiplachetar, revascularizarea ar putea fi luată în considerare. Chirurgia stenozei vertebrale extracraniene (cu transpoziție la CCA, endarterectomie vertebrală trans-subclavie, bypass venos distal) poate fi efectuată cu rate scăzute de accident vascu-

lar cerebral/ mortalitate de către echipe chirurgicale experimentate.<sup>159,160</sup> Cu toate acestea, în centrele cu experiență limitată în reconstrucția complexă a arterei vertebrale, chirurgia deschisă a fost în mare parte înlocuită cu intervențiile endovasculare. O analiză sistematică a identificat 993 pacienți care au fost în cea mai mare parte simptomatici, dintre care 72% au avut stenoze vertebrale ostiale. În total, 980 pacienți au fost tratați cu implantare de stent cu o rată de succes a tehnicii de 99,3% și o rată de accident vascular cerebral la 30 de zile de 1,1%. La 24 luni, 1,1% au suferit un accident vascular cerebral vertebrobazilar recurent. Ratele de restenoză la 24 luni au fost de 11% la pacienții tratați cu stenturi active farmacologic și 30% în cazul utilizării stenturilor metalice.<sup>161</sup>

Studiul *Vertebral Artery Stenting Trial (VAST)*<sup>162</sup> a inclus pacienți cu simptome vertebrobazilare în ultimele 30 de zile și o stenoză arterială vertebrală >50% extra- sau intracraniană care au fost randomizați să primească fie stentare plus BMT (n = 57) fie numai BMT (n = 58). Studiul VAST a fost suspendat după recrutarea a 115 pacienți, din cauza problemelor de acreditare. Accidentul vascular cerebral vertebroba-

zilar la 30 de zile sau decesul au apărut la 5% dintre pacienții randomizați pe stentare și la 2% din pacienții de pe brațul medical. La 3 ani, 12% dintre pacienții stentati au avut accident vascular cerebral vertebro-bazilar recurent, comparativ cu 7% în brațul medical. Aceste rezultate nu susțin efectuarea intervențiilor endovasculare de rutină pentru stenoze simptomatice ale arterei vertebrale, cu excepția cazurilor în care simptomele reapar în ciuda terapiei medicale optime.

## 7. BOALA ARTERIALĂ A MEMBRELOR SUPERIOARE

### Mesaje cheie

- Boala arterială a membrelor superioare datorată aterosclerozei este localizată în cea mai mare parte la nivelul trunchiului brahiocefalic și a arterelor subclavii și axilare.
- Când este suspectată clinic, poate fi evaluată prin DUS, CTA sau MRA.
- La majoritatea pacienților asimptomatici se optează pentru tratamentul medical.
- Revascularizarea poate fi propusă la pacienții cu simptome severe/invalidante, stenoză bilaterală sau stenoză cu fistulă arteriovenoasă ipsilaterală pentru dializă sau la pacienții planificați pentru bypass coronarian sau la cei deja operați cu graft de arteră mamară internă ipsilaterală pe artere coronare, cu dovezi de ischemie miocardică.
- Atunci când este luată în considerare revascularizarea, se pot propune atât metode chirurgicale endovasculare cât și intervenții chirurgicale deschise în funcție de caracteristicile leziunii și de riscul pacientului.

Datele generale, istoria naturală și examinarea clinică sunt prezentate în Addenda Web 7.1, 7.2 și 7.3 și Tabelul Web 9.

### 7.4 Metode de diagnostic

#### 7.4.1 Ultrasonografie Duplex

Evaluarea Doppler a arterelor subclavii permite detectarea fluxurilor cu viteză crescută indicând o stenoză >50%. Datorită localizării proximale a leziunilor subclavii, uneori este dificilă diferențierea stenozei ostiale de grad înalt de ocluzia completă. Fluxul post-stenotic monofazic și fluxul modificat în artera vertebrală ipsilaterală sunt frecvente în cazul stenozei subclinice proximale >70%. Când se suspectează sindromul de furt subclavicular, inversarea fluxului trebuie evaluată în artera vertebrală extracraniană ipsilaterală prin testarea hiperemiei. Stenoza severă sau ocluzia

trunchiului brahiocefalic drept este asociată cu viteze reduse ale fluxului în artera subclavie ipsilaterală și CCA. Ecografia duplex anormală sau incertă ar trebui să conducă la alegerea unei imagistici anatomice (CTA sau MRA).

#### 7.4.2 Angiografie prin tomografie computerizată

CTA este un instrument imagistic excelent pentru leziunile supra-aortice. De asemenea, poate furniza informații extravasculare, mai ales când se ia în discuție diagnosticul diferențial cu sindromul de apertură toracică.

#### 7.4.3 Angiografie prin rezonanță magnetică

MRA furnizează atât informații funcționale, cât și morfologice, utile pentru a distinge perfuzia anterogradă de cea retrogradă și pentru a estima severitatea stenozei.

#### 7.4.4 Angiografie cu substrație digitală

Deși este considerată ca standardul de aur pentru imagistică, DSA este din ce în ce mai mult înlocuită de alte investigații imagistice. Utilizarea sa principală este în asociere cu terapia endovasculară.

#### 7.4.5 Tomografie cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni este utilă pentru diagnosticul de arterită (boală Takayasu, arterită cu celule gigante), dar nu și pentru evaluarea leziunilor aterosclerotice în practica clinică.

### 7.5 Tratament

Controlul factorilor de risc și BMT sunt recomandate pentru toți pacienții cu boală arterială a membrelor superioare (UEAD) simptomatică pentru a reduce riscul CV.<sup>163</sup> Revascularizarea este indicată la pacienții asimptomatici cu TIA/acident vascular cerebral, sindrom de furt coronarian subclavicular, disfuncția accesului ipsilateral pentru hemodializă sau afectarea calității vieții (QOL). Revascularizarea trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici planificați pentru revascularizare prin bypass aorto-coronarian (CABG) utilizând artera mamară internă, la cei cu acces ipsilateral pentru hemodializă, precum și la pacienții asimptomatici cu stenoză/ocluzie subclaviculară semnificativă pentru supravegherea adecvată a BP. Pentru revascularizare sunt disponibile atât proceduri chirurgicale cât și endovasculare. Nu există niciun RCT care să compare procedurile endovasculare și chirurgia deschise. Riscul complicațiilor severe, inclusiv al accidentului vertebro-bazilar, este scăzut în cazul ambelor abordări. Rata de accident vascular cerebral post-procedural este raportată la 2,6% pentru tera-

pie endovasculară<sup>164</sup> și 0,9-2,4% după chirurgia deschisă.<sup>164-166</sup>

### 7.5.1 Tratamentul endovascular

Angioplastia percutanată pentru stenoza arterială subclaviculară este adesea efectuată cu stentare. Nu există dovezi concludente pentru a determina dacă stentarea este mai eficientă decât angioplastia cu balon.<sup>167</sup> Într-o analiză sistematică (544 de pacienți), care a comparat ambele opțiuni, stentarea a fost superioară angioplastiei singure, cu o rată mai mare a patentei la 1 an indicată de absența evenimentelor.<sup>168</sup> Succesul tehnic al terapiei endovasculare este de 100% pentru tratarea stenozei și 80-95% pentru tratarea ocluziilor. Rezultate similare au fost raportate pentru terapia endovasculară a arterei inoaminate.<sup>169</sup> În cazul leziunilor ostiale sever calcificate, stenturile expandabile cu balon asigură pe lângă o plasare mai ușoară, și o forță radială mai mare decât stenturile cu nitinol. Patenta pe termen mediu ( $\geq 24$  luni) după terapia endovasculară a subclaviei este de 70-85%.<sup>170</sup>

### 7.5.2 Chirurgia deschisă

Abordarea endovasculară este adesea strategia implicită. Cu toate acestea, la pacienții selectați cu risc operator scăzut, cu ocluzie de arteră subclavie sau după eșec terapeutic endovascular, transpoziția chirurgicală subclavie-carotidă este sigură, cu rezultate bune pe termen lung (patenta la 5 ani este de 96%).<sup>166</sup> Tratamentul chirurgical prin bypass carotidă-subclavie cu graft protetic a arătat un beneficiu pe termen lung cu rate scăzute de mortalitate și morbiditate operatorii, mai ales la pacienții cu boală extinsă sau re-ocluzie după stentare (patenta la 5 ani de 97%).<sup>171</sup> Alte opțiuni sunt procedurile de bypass extratoracic extraanatomic (bypass axilo-axilar, carotido-axilară-sau carotido-carotidian).<sup>172,173</sup> Abordarea transtoracică este o opțiune la pacienții cu boală multivasculară

care implică arcu aortic și mai multe vase supra-aortice.<sup>165</sup>

### 7.5.3 Tratamentul medical

La pacienții simptomatici cu contraindicații pentru terapia endovasculară sau chirurgie deschisă, ar putea fi luate în considerare perfuzii cu prostanoizi sau simpatetomie toracică.<sup>174</sup>

## 8. BOALA ARTERIALĂ MEZENTERICĂ

### Mesaje cheie

- Boala arterială mezenterică, acută sau cronică, este subdiagnosticată și cu mortalitate foarte crescută.
- Premiza diagnosticului este suspiciunea clinică, urmată de imagistică.
- În multe cazuri, ar trebui avută în vedere o intervenție chirurgicală endovasculară, deoarece este preferată o opțiune mai puțin invazivă la acești pacienți, adesea fragili.
- În boala mezenterică cronică, intervenția chirurgicală deschisă are încă avantajul unei durabilități mai bune la pacienții cu speranță mare de viață.
- În ocluzia embolică acută, intervențiile chirurgicale deschise și cele endovasculare par să aibă rate similare de succes.

Această secțiune acoperă ocluzia acută și cronică a arterelor mezenterice. Boala arterială cronică mezenterică este determinată de ateroscleroză, precum și de condițiile non-aterosclerotice. Pentru informații suplimentare, consultați ghidurile ESVS publicate recent.<sup>175</sup>

### 8.1 Ischemia mezenterică acută

#### 8.1.1 Diagnostic

Ocluzia tromboembolică acută afectează mai ales artera mezenterică superioară. Datorită colateralelor

Recomandări privind managementul stenozei de artera subclaviculară		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții simptomatici cu stenoză/ocluzie a arterei subclavii, revascularizarea ar trebui luată în considerare.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
La pacienții simptomatici cu stenoză/ocluzie a arterei subclavii, ambele opțiuni de revascularizare (stentare sau chirurgie) ar trebui luate în considerare și discutate de la caz la caz, în funcție de caracteristicile leziunii și de riscul pacientului.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>În stenoza asimptomatică a arterei subclavii, revascularizarea:</b>		
- ar trebui luată în considerare în cazul stenozei proximale la pacienții supuși CABG folosind artera mamară internă ipsilaterală	<b>IIa</b>	<b>C</b>
- ar trebui luată în considerare în cazul stenozei proximale la pacienții care au deja artera mamară internă ipsilaterală grefată pe arterele coronare cu dovezi de ischemie miocardică	<b>IIa</b>	<b>C</b>
- ar trebui luată în considerare în cazul stenozei arterei subclavii și a fistulei arteriovenoase ipsilaterale pentru dializă	<b>IIa</b>	<b>C</b>
- ar putea fi luată în considerare în cazul stenozei bilaterale pentru a putea monitoriza cu acuratețe tensiunea arterială.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
CABG = revascularizare prin bypass aorto-coronarian. <sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

extensive în circulația mezenterică, trunchiul celiac sau artera mezenterică inferioară, ocluzia duce rareori la infarct intestinal. În cele mai multe studii populaționale, ischemia mezenterică acută este mai frecvent determinată de embolie decât de ocluzia trombotică. Evoluția depinde foarte mult de timpul până la diagnostic și depinde de suspiciunea clinică. În aproape 80% din cazuri, ocluzia embolică acută a arterei mezenterice superioare este asociată cu următoarea triadă clinică: (i) durere abdominală severă, cu modificări minime la examenul clinic, (ii) intesin golit (de cele mai multe ori prin vărsături și diaree) și (iii) prezența unei surse de embolie (de ex. AF). Embolia afectează deseori și alte teritorii, ceea ce este util de știut pentru orientarea diagnosticului.

Ocluzia trombotică acută a arterei mezenterice superioare este cel mai adesea rezultatul unei stenoze proximale ostiale sau ocluzii, cu sau fără factori circulatori generali, cum ar fi deshidratarea, scăderea debitului cardiac sau hipercoagulabilitatea. Pacienții au adesea simptome mai vechi de ischemie mezenterică cronică (CMI), alte manifestări aterosclerotice și istoric de tabagism.

Deși D-dimerii sunt foarte sensibili, nu au specificitate. Nu există alți markeri plasmatici siguri de ischemie mezenterică acută.<sup>176-178</sup> Într-o meta-analiză, sensibilitatea cumulată pentru D-dimeri a fost de 96%, cu o specificitate de 40%.<sup>179</sup> Lactatul este metabolizat eficient de ficat, explicând de ce acesta nu este un semn precoce. Lactatul este crescut numai după ce s-a produs gangrena intestinală.<sup>179</sup>

Radiografia abdominală simplă nu este specifică. Dacă este normală, aceasta nu exclude diagnosticul. CTA de înaltă rezoluție este o descoperire majoră pentru diagnosticarea în timp util a ischemiei mezenterice acute. Ar trebui efectuată în faze arteriale și venoase, cu secvențe de 1 mm. Acuratețea CTA în diagnosticarea ocluziei acute superioare a arterei

mezenterice este excelentă. Într-o meta-analiză, sensibilitatea estimată a fost de 94% și specificitatea a fost de 95%. Solicitând radiologului în mod specific investigarea ocluziei arterelor mezenterice îmbunătățește acuratețea diagnosticului.<sup>180</sup> Nivelurile crescute ale creatininei sunt frecvente, dar nu trebuie să contraindica CTA în caz de suspiciune clinică. Examinarea CT a intestinului (faza venoasă) poate arăta îngroșarea peretelui, dilatare, pneumatoză intestinală, aer în sistemul venos portal, edem mezenteric sau ascită. Examinarea ultrasonografică sau angiografia invazivă nu au niciun rol în diagnosticarea ischemiei mezenterice acute. MRA este rareori disponibilă în afara orelor de program, explicând de ce nu a fost investigată în acest context acuratețea sa în stabilirea diagnosticului.

### 8.1.2 Tratament

Majoritatea pacienților cu ocluzie acută a arterei mezenterice superioare necesită revascularizare imediată pentru a supraviețui. Aproximativ 20-30% pot supraviețui numai cu rezecție intestinală, în special în caz de embolie distală.<sup>181</sup> În alte cazuri, trebuie încercata revascularizarea. Exista controverse dacă ar trebui să fie efectuată mai întâi revascularizarea sau inspecția intestinului (cu posibilă rezecție). Datele sugerează că revascularizarea trebuie încercata prima, cu excepția cazurilor cu peritonită gravă și șoc septic.<sup>175</sup>

O altă controversă este aceea dacă se va încerca mai întâi intervenția chirurgicală deschisă sau terapia endovasculară a arterei mezenterice superioare ocluzionate.<sup>182-185</sup> Intervenția hibridă este o alternativă, cu stentare operatorie mezenterică retrogradă, în care artera mezenterică superioară este punctționată în abdomenul deschis, urmată de stentare.<sup>186</sup> În absența RCTs, dovezile se bazează pe registrele prospective.<sup>182,184,187,188</sup> În cazul ocluziei embolice, revascularizările prin tehnici chirurgicale deschise și endovasculare par fie la fel de bune, în timp ce în ocluzia trombotică,

Recomandări privind managementul ischemiei mezenterice acute		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Diagnostic</b>		
La pacienții cu suspiciune de ischemie mezenterică acută, se recomandă CTA de urgență. <sup>179</sup>	I	C
La pacienții cu suspiciune de ischemie mezenterică acută, determinarea D-dimerilor ar trebui luată în considerare pentru a exclude diagnosticul. <sup>177-179</sup>	IIa	B
<b>Tratament</b>		
La pacienții cu ocluzie trombotică acută a arterei mezenterice superioare, terapia endovasculară ar trebui considerată ca terapie de primă linie pentru revascularizare. <sup>182,184,187,188</sup>	IIa	B
La pacienții cu ocluzie embolică acută a arterei mezenterice superioare, atât terapia endovasculară, cât și chirurgia deschisă ar trebui luate în considerare. <sup>182,184,187,188</sup>	IIa	B
CTA = Angiografie prin tomografie computerizată. <sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

terapia endovasculară este asociată cu rate mai scăzute ale mortalității și rezecției intestinale. În tratamentul acestor pacienți fragili, este important să se urmeze principiile intervenției chirurgicale pentru controlul daunelor<sup>189</sup>. Acest concept este centrat pe salvarea vieții prin restabilirea fiziologiei normale cât mai repede posibil, evitând astfel procedurile inutile, consumatoare de timp.<sup>189</sup> Deși laparotomia nu este obligatorie după terapia endovasculară la acești pacienți cu ischemie intestinală acută, adesea este necesară pentru inspectarea intestinului. În acest context, laparotomia secundară este indicată și după revascularizarea deschisă.<sup>184,190</sup> Efectuarea trombolizei intra-arteriale pe cateter a arterei mezenterice superioare a avut rezultate bune. Complicațiile constând în sangerări severe au fost neobisnuite, cu excepția cazurilor de gangrenă a mucoasei intestinale.<sup>191</sup>

## 8.2 Boala arterială mezenterică cronică

Boala arterială mezenterică cronică cuprinde stenoza sau ocluzia cronică a trunchiului celiac sau a arterelor mezenterice. Prevalența acesteia crește odată cu vârsta, în special în prezența altor boli aterosclerotice și anevrisme aortice abdominale (AAA). La pacienții cu AAA și LEAD, stenoza semnificativă (în cea mai mare parte asimptomatică) a cel puțin uneia dintre cele trei artere a fost detectată în 40% și respectiv 27% din cazuri.<sup>192</sup>

### 8.2.1 Diagnostic

#### 8.2.1.1 Examenul clinic

Simptomele clasice ale CMI sunt durere abdominală postprandială, pierdere în greutate, diaree sau constipație. Pentru a evita durerea, pacientul are aversiune față de mâncare, deși apetitul nu este afectat (spre deosebire de pacienții cu malignități). Ca și în cazul ischemiei mezenterice acute, suspiciunea clinică este cheia pentru diagnosticul precoce și poate salva viața. Examinarea abdominală poate dezvălui un suflu. Modificarile probelor de laborator nespecifice includ anemia, leucopenia, anomaliile electrolitice și hipoalbuminemia secundară malnutriției.

#### 8.2.1.2 Imagistica

DUS este adesea explorarea imagistică de primă intenție. Această investigație necesită o calificare deosebită și ar trebui efectuată în centre specializate. Au fost sugerate criterii de diagnostic, deși fără un consens.<sup>193,194</sup> Când se ia decizia de tratament a CMI, este necesară o cartografiere anatomică a leziunilor, în special folosind CTA. Nu există studii care să compare CTA cu MRA sau DSA, aceasta din urmă oferind

avantajele de a realiza o „mapă” a fluxului și măsurători ale presiunii post-stenotice.

#### 8.2.1.3 Investigații funcționale

A se vedea addenda Web 8.2.1.3.

### 8.2.2 Tratament

Nu există indicații pentru revascularizarea profilactică la pacienții cu boală asimptomatică. În CMI asimptomatică, nu se recomandă întârzierea revascularizării pentru îmbunătățirea statusului nutrițional. Întârzierea revascularizării a fost corelată cu deteriorarea clinică, infarctul intestinal și septicemia determinată de complicațiile legate de cateter.<sup>195</sup> Numărul revascularizărilor mezenterice a crescut de 10 ori în ultimul deceniu, ca urmare a îmbunătățirii diagnosticului și imagisticii precum și a utilizării terapiei endovasculare, ca tratament mai puțin invaziv.<sup>188</sup> În majoritatea centrelor, angioplastia și stentarea au devenit prima opțiune, chirurgia deschisă rămânând rezervată pentru pacienții cu terapie endovasculară eșuată. Datele provenite din SUA arată o mortalitate postoperatorie mai scăzută după terapia endovasculară [OR 0,20 (95% CI 0,17-0,24)].<sup>188,196</sup> Bypass-ul mezenteric deschis oferă, totuși, o patentă mai bună, rate mai mici de reintervenție și o perioadă mai lungă fără recurență simptomelor.<sup>188,197</sup> În absența RCTs, nu se poate face o recomandare care să favorizeze chirurgia deschisă sau terapia endovasculară ca tratament de primă linie. Ambele alternative ar trebui discutate de la caz la caz de către o echipă multidisciplinară.

O altă controversă este dacă trebuie tratate unul sau două vase (artera mezenterică superioară și/sau artera celiacă). Două studii retrospective au arătat o tendință nesemnificativ mai redusă a ratelor de recurență după stentarea a două vase.<sup>198,199</sup> Un alt studiu a raportat rate similare de recurență la 2 ani.<sup>200</sup> Angioplastia cu balon a fost înlocuită de stentare primară în majoritatea centrelor. În ceea ce privește alegerea între stenturile metalice și cele acoperite în tratarea stenozei arteriale mezenterice superioare, într-un studiu non-randomizat pe 225 de pacienți,<sup>201</sup> stenturile acoperite au fost asociate cu rate mai scăzute de restenoză și recurența a simptomelor și cu mai puține reintervenții (10% față de 50%).

Deși terapia endovasculară este folosită din ce în ce mai mult, chirurgia deschisă este încă indicată în următoarele cazuri: după tratament endovascular eșuat, fără posibilitatea repetării tratamentului endovascular; în ocluziile extinse, calcificări sau alte dificultăți tehnice; sau la tineri cu leziuni non-aterosclerotice datorate vasculitei sau sindromului aortic median. Sunt

Recomandări pentru managementul bolii arteriale mezenterice cronice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Diagnostic</b>		
La pacienții cu suspiciune de CMI, DUS este recomandată ca examinare de primă intenție. <sup>193,194</sup>	I	C
La pacienții cu suspiciune de CMI, boala ocluzivă a unei singure artere mezenterice face diagnosticul puțin probabil și trebuie luată în considerare căutarea atentă a unor cauze alternative. <sup>192,203</sup>	Ila	C
<b>Tratament</b>		
La pacienții cu CMI multivasculară simptomatică se recomandă revascularizarea. <sup>192,195</sup>	I	C
La pacienții cu CMI multivasculară simptomatică, nu se recomandă întârzierea revascularizării în vederea îmbunătățirii statusului nutrițional. <sup>192,195</sup>	III	C
CMI = ischemie cronică mezenterică; DUS = ultrasonografie duplex. <sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență.		

descrie mai multe tehnici chirurgicale diferite, fără o dovadă a superiorității oricăreia dintre ele.

### 8.3 Prevenția secundară

După ocluzia mezenterică acută, tratamentul medical trebuie considerat toată viața, inclusiv modificările stilului de viață și BMT pentru ateroscleroză (vezi *Capitolul 4*). După ocluzia embolică, trebuie luat în considerare tratamentul sursei de embolie și/sau terapia anticoagulantă toată viața.<sup>202</sup> După tratamentul CMI, este indicat tratamentul cu antiagregante.<sup>1</sup> Beneficiul potențial al DAPT nu este cunoscut.

## 9. BOALA ARTERELOR RENALE (RAD)

### Mesaje cheie

- Boala aterosclerotică a arterei renale este cea mai frecventă cauză a „hipertensiunii renovasculare”.
- În cazurile clinice cu suspiciune ridicată, utilizarea DUS, ca imagistică de primă linie de obicei, urmată de MRA și/sau CTA, este recomandată pentru stabilirea diagnosticului RAD.
- În general, revascularizarea renală nu îmbunătățește tensiunea arterială, rezultatele renale sau CV la pacienții cu boala aterosclerotică a arterei renale.
- Cu câteva excepții, tratamentul cu medicamente antihipertensive, antiplachetare și statine rămâne

elementul fundamental în managementul pacienților cu RAD.

### 9.1 Introducere

RAD este în general luată în considerare în prezența unei stenoze de arteră renală (RAS)  $\geq 60\%$ , deși se recomandă și evaluarea funcțională suplimentară pe baza criteriilor hemodinamice. Prevalența RAD crește odată cu înaintarea în vârstă și este legată mai ales de prezența aterosclerozei. Se asociază cu sexul masculin, hipertensiunea, fumatul, diabetul zaharat, CKD, boala aorto-iliacă ocluzivă și CAD.<sup>204</sup> Se poate întâlni la 5-10% din populația generală, cu o prevalență mai mare la populația cu risc înalt.<sup>205</sup> Aproximativ 20% din pacienți au afectare bilaterală sau a unui rinichi unic funcțional. Cauze mai rare de RAD sunt displazia fibromusculară (FMD)<sup>206</sup> și arterita. FMD este cea mai frecventă cauză a RAD la pacienții hipertensivi tineri (în special la femei).

### 9.2 Prezentarea clinică

Semnele clinice includ hipertensiunea arterială rezistentă, insuficiența renală de cauză necunoscută și, mai puțin întâlnit, edemul pulmonar acut fulgerator (Tabel 5). RAD favorizează apariția hipertensiunii și consecutiv a afectării CV, în timp ce boala aterosclerotică poate la rândul ei duce la dezvoltarea RAD. Pierderea

Tabelul 5. Situațiile clinice care sugerează prezența bolii arteriale renale
Debutul hipertensiunii înainte de 30 ani
Debutul hipertensiunii severe la vârste peste 55 ani, în asociere cu CKD sau insuficiența cardiacă
Hipertensiunea și prezența suflurilor abdominale
Agravarea rapidă și persistentă a hipertensiunii anterior controlate
Hipertensiunea rezistentă (altă cauză secundară de hipertensiune improbabilă și eșecul de a obține țintele în ciuda utilizării a patru medicamente, inclusiv un diuretic și un antagonist de receptor mineralocorticoid în doze corespunzătoare)
Criză hipertensivă (ex. insuficiență renală acută, insuficiența cardiacă acută, encefalopatie hipertensivă sau retinopatie grad 3-4)
Azotemie nou instalată sau agravarea funcției renale după administrarea blocanților RAAS
Atrofia renală neexplicată sau discrepantă între dimensiunile rinichilor sau insuficiența renală de cauză necunoscută
Edem pulmonar fulgerător
CKD = boală renală cronică; RAAS = sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

capacității de filtrare glomerulară renală în cazul rinichiului ischemic poate fi cauzată fie de hipoperfuzie fie de microembolismul recurent. Hipoperfuzia renală conduce la creșterea TA ca urmare a activării sistemului nervos simpatic și sistemului renină-angiotensina-aldosteron (RAAS), favorizând apariția complicațiilor CV.<sup>207</sup> În cazul RAS unilaterale, crește excreția de sodiu la nivelul rinichiului controlateral, astfel încât nu apare nici retenție crescută de sodiu și nici supraîncărcare volemică. La pacienții cu RAS severe bilaterale sau RAS unilaterale pe rinichi unic funcțional pot apărea insuficiența renală sau edemul pulmonar acut fulgerator.<sup>208</sup>

### 9.3 Istoria naturală

Vezi Web addenda 9.3

### 9.4 Strategia de diagnostic

Pacienții cu suspiciune clinică de RAD (Tabel 5) ar trebui să fie supuși unei evaluări diagnostice, incluzând efectuarea examenului fizic, excluderea altor posibile cauze de hipertensiune secundară și monitorizarea ambulatorie (sau la domiciliu) a BP.

DUS este metoda imagistică de screening de primă intenție pentru diagnosticul stenozelor semnificative ( $\geq 60\%$ ),<sup>205,207,209,210</sup> deși această tehnică poate supraestima severitatea lor. Ea poate fi repetată pentru a evalua progresia stenozelor și consecințele sale hemodinamice (de ex. viteza fluxului și rezistența vasculară). Viteza sistolică maximă la nivelul arterei renale principale are cea mai bună sensibilitate (85%) și specificitate (92%) pentru identificarea stenozelor semnificative angiografic.<sup>211</sup> Astfel, pentru susținerea diagnosticului sunt recomandate și alte criterii în afară de viteza sistolică maximă.<sup>210,211</sup> Indexul renal de rezistență (RRI) poate contribui la identificarea formelor mai severe de RAS și poate oferi mai multe date legate de răspunsul pacienților la intervenție.<sup>207,210</sup> Informații suplimentare cu privire la RRI sunt disponibile în addenda 9.4 Web. Evaluarea prin DUS renală necesită experiență și poate fi dificilă la pacienții supraponderali. Alte limitări ale acestei tehnici includ eșecul de a vizualiza artera renală pe toată lungimea ei și imposibilitatea de a trasa corect viteza sistolică maximă. De asemenea, arterele renale accesorii pot să nu fie corect identificate.

Atât CTA multidetector, cât și MRA (cu sau fără gadolinium) au sensibilitate (64-100% și 94-97%) și specificitate (92-98% și 85-93%) asemănătoare pentru detecția RAS semnificative.<sup>212,213</sup> Deși CTA oferă în prezent o rezoluție spațială mai bună decât MRA, există anumite limitări ale metodei care trebuie în-

totdeauna luate în considerare. MRA cu contrast tip gadolinium permit caracterizarea excelentă a arterelor renale și a vaselor din zonă, a rinichiului și chiar și a funcției renale excretorii. MRA are însă tendința să supraevalueze severitatea stenozelor renale. Este mai puțin utilă la pacienții cu stenturi la nivelul arterelor renale, din cauza artefactelor. DSA rămâne standardul de aur pentru diagnosticul RAS.<sup>209,212</sup> Având în vedere faptul că există o corelație slabă între semnificația angiografică a stenozelor și impactul sau hemodinamic, avantajul major al DSA este reprezentat de posibilitatea de a măsura gradientul presional translezional, important cu precădere în cazul leziunilor moderate. Un gradient presional sistolic  $>20$  mmHg sau un raport  $<0,9$  între presiunea măsurată distal de leziune și presiunea din aortă în repaus confirmă diagnosticul de stenoză semnificativă la pacienții simptomatici.<sup>214</sup> O metodă alternativă de evaluare a severității stenozelor este măsurarea rezervei de flux arterial renal în timpul hiperemiei maxime induse de papaverină, dopamină sau acetilcolină, ceea ce ar putea constitui un predictor al răspunsului clinic al pacientului la stentarea renală.<sup>207</sup> Din cauza potențialului risc asociat procedurilor invazive, angiografia este în general limitată la vizualizarea și cuantificarea stenozelor înainte de intervențiile vasculare. De asemenea, este indicată atunci când există o suspiciune clinică înaltă, iar rezultatele testelor non-invazive sunt neconcludente.<sup>205,212</sup> Scintigrafia renală, măsurarea nivelurilor de renină plasmatică înainte și după provocarea cu ACEI și măsurarea nivelului reninei în vena renală nu mai sunt recomandate pentru diagnosticul RAD aterosclerotice.<sup>204,205</sup>

### 9.5 Prognostic

Speranța de viață este redusă la pacienții cu RAD fără CKD în stadiul final, majoritatea deceselor survenind ca urmare a unui eveniment acut CV.<sup>205,216</sup> Pacienții care evoluează spre CKD în stadiul final au rate și mai mari de mortalitate.<sup>217</sup>

### 9.6 Tratament

#### 9.6.1 Tratamentul medical

Evaluarea riscului pacienților, schimbarea stilului de viață și tratamentul medical trebuie să respecte recomandările actuale ale ghidurilor Societății Europene de Cardiologie.<sup>25,41,218</sup> Majoritatea medicamentelor antihipertensive (ACEIS, ARBS, blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante și diuretice) sunt eficiente în tratarea hipertensiunii și pot încetini progresia bolii renale.<sup>219,220</sup> Majoritatea pacienților cu RAS semnificativă tolerează bine ACEIS sau ARBS. Studii mari ob-

Recomandări pentru diagnosticul bolii arterelor renale		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
DUS (ca metodă imagistică de primă linie), CTA <sup>c</sup> și MRA <sup>d</sup> sunt tehnicile imagistice recomandate pentru stabilirea diagnosticului de RAD. <sup>204,212</sup>	I	B
DSA poate fi considerată pentru a confirma diagnosticul de RAD atunci când suspiciunea clinică este înaltă, iar rezultatele testelor non-invazive sunt neconcludente. <sup>212,215</sup>	IIb	C
Scintigrafia renală, măsurătorile reninei plasmatică înainte și după provocarea cu ACEI și măsurarea reninei în vena renală nu sunt recomandate pentru screening-ul RAD aterosclerotice. <sup>204</sup>	III	C

ACEI = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; CTA = angiografia prin tomografie computerizată; DSA = angiografie cu substrație digitală; DUS = ultrasonografie duplex arterială; eGFR = rata de filtrare glomerulară estimată; MRA = angiografie prin rezonanță magnetică; RAD = boala arterială renală.

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.  
<sup>c</sup> Dacă eGFR ≥60 ml/min.  
<sup>d</sup> Dacă eGFR ≥30 ml/min.

servaționale au demonstrat beneficii ale ACEI și ARB în reducerea mortalității și morbidității la pacienții cu RAD.<sup>220-222</sup> Totuși, aceste medicamente pot reduce presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare suficient de mult pentru a determina o scădere tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară și o creștere a cretininei serice, impunând astfel prudență în administrare și monitorizare atentă. Aceste clase de medicamente pot fi introduse în tratamentul pacienților cu RAS bilaterale sau cu RAS pe rinichi unic funcțional, cu condiția ca aceștia să fie sub strictă monitorizare.<sup>219,221</sup> Ținta optimă a BP la pacienții cu RAD nu este cunoscută. S-a ridicat ipoteza că pacienții care au RAS severe ar avea nevoie de o tensiune mai mare pentru a menține fluxul de sânge adecvat la nivelul stenozei; cu toate acestea, cazurile foarte rare de insuficiență renală progresivă la pacienții tratați medicamentos nu susțin această ipoteză.

Administrarea statinelor este asociată cu ameliorarea supraviețuirii, încetinirea progresiei leziunilor și reducerea riscului de restenoză după stentarea renală.<sup>223,224</sup> Terapia antiagregantă ar trebui să facă parte din BMT.

### 9.6.2 Revascularizarea

#### 9.6.2.1 Impactul pe controlul tensiunii arteriale, funcție renală și supraviețuire

Studiile fără lot de control au raportat o îmbunătățire în controlul BP la pacienții cu hipertensiune rezistentă după intervenția de stentare renală,<sup>225,226</sup> însă studii mai vechi<sup>227</sup> și 3 mari RCTs (Tabel 10 Web) au arătat ca nu există nicio diferență între terapia endovasculară și tratamentul medical optim, în afara unei reduceri minore în medicația antihipertensivă după revascularizare (2,96 vs. 3,18 medicamente).<sup>228-231</sup> Nu există date care să arate un beneficiu al stentării pe baza gradului de stenoza, semnificatiei hemodinamice a leziunii sau valorilor mai mari ale BP înainte de intervenție.<sup>230</sup>

În ceea ce privește funcția renală, studiul Cardiovascular Outcomes în Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) a arătat ca nu există nici un beneficiu al terapiei endovasculare comparativ cu tratamentul medical optim.<sup>227</sup> Insuficiența renală progresivă s-a întâlnit la 16,8% din pacienți din grupul terapiei endovasculare vs. 18,9% în grupul cu BMT (P = 0,34), iar terapia de înlocuire renală permanentă a fost raportată la 3,5%, respectiv 1,7% din pacienți (P = 0,11). Disecția de artera renală a fost descrisă în 2,4% din cazuri în grupul de terapie endovasculară. Celelalte 2 RCTs au avut rezultate asemănătoare chiar și în grupul de pacienți cu riscul cel mai ridicat, incluzând ischemia renală severă și alterarea sau degradarea rapidă a funcției renale. Nu au existat avantaje ale revascularizării în ceea ce privește morbiditatea CV și mortalitatea.<sup>229,231,232</sup>

#### 9.6.2.2 Revascularizarea în situații particulare

Ținând cont de dovezile limitate cu privire la potențialul beneficiu al revascularizării față de terapia medicală optimă, revascularizarea renală se poate lua în considerare doar la pacienții cu RAS semnificative anatomic și funcțional, în următoarele situații etiologice sau scenarii clinice.

**9.6.2.2.1 Boala arterială renală secundară displaziei fibromusculare.** Prevalența FMD renale este considerată a fi <1% în populația generală, fiind mai frecventă la femei decât la bărbați într-o proporție de 9:1. Cea mai des întâlnită prezentare clinică a FMD este hipertensiunea renovasculară. Revascularizarea leziunilor determinate de FMD ar trebui recomandată numai în cazurile de FMD simptomatică și semne de ischemie de organ.<sup>206</sup> Angioplastia renală cu balon este tehnica de revascularizare de primă linie, iar stentarea ar trebui luată în considerare în tratamentul disecției sau al eșecului angioplastiei cu balon.<sup>234-236</sup> O metaanaliză ce a cuprins 47 de studii de terapie endovasculară, 1616 pacienți și 23 de studii de tratament chirurgical,



Recomandări pentru strategiile de tratament a bolii arteriale renale		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Terapia medicală</b>		
ACEIs/ARBs sunt recomandați pentru tratamentul hipertensiunii asociate cu RAS unilaterală. <sup>219-222,240</sup>	I	B
Blocanții canalelor de calciu, beta-blocantele și diureticele sunt recomandate pentru tratamentul hipertensiunii asociate cu boala arterială renală.	I	C
ACEIs/ARBs ar putea fi considerați în RAS bilaterale severe și în cazul stenozei pe rinichi unic funcțional, dacă sunt bine tolerați sub monitorizare atentă. <sup>219,221</sup>	IIb	B
<b>Revascularizarea</b>		
Revascularizarea de rutină nu este recomandată în RAD secundară aterosclerozei. <sup>229,231,232</sup>	III	A
Angioplastia cu balon și stentarea de salvare la nevoie trebuie considerate în cazurile de hipertensiune și/sau semne de afectare renală asociate cu displazie fibromusculară renală. <sup>234-236</sup>	IIa	B
Angioplastia cu balon, cu sau fără stentare, poate fi considerată la pacienții selectați cu RAS și insuficiența cardiacă recurentă nejustificată sau edem pulmonar cu debut subit. <sup>229,237,238</sup>	IIb	C
În cazul indicației de revascularizare, varianta de revascularizare chirurgicală trebuie considerată pentru pacienții cu anatomie complexă a arterelor renale, după un eșec al procedurii endovasculare sau în timpul intervenției chirurgicale aortice dechise <sup>241-243</sup>	IIa	B
ACEIs=inhibitori de enzimă de conversie ai angiotensinei; ARBs=blocanți de receptori ai angiotensinei; RAS=stenoza de arteră renală.		
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

1014 pacienți, a demonstrat că ratele de complicații majore și de mortalitate au fost mai mici în cazul terapiei endovasculare (6,3% și 0,9% vs. 15,4% și respectiv 1,2%).<sup>236</sup> De aceea, tratamentul chirurgical ar trebui să fie rezervat pentru managementul stenozelor asociate cu anevrisme complexe, leziuni complexe (bifurcație arterială sau la nivelul ramurilor) sau în situația eșecului terapiei endovasculare.<sup>206</sup>

**9.6.2.2 Boala arterială renală la pacienții cu edem pulmonar fulgerător sau insuficiența cardiacă congestivă.** Pacienții cu edem pulmonar brusc instalat sau „fulgerător” sau cu insuficiență cardiacă congestivă predominant cu funcție ventriculară stângă prezervată ar putea fi candidați pentru terapia endovasculară,<sup>208,237-239</sup> deși rezultatele unei subanalize din trialul CORAL nu au fost concludente.<sup>229</sup>

**9.6.2.3 Boala arterială renală și insuficiența renală acută oligo-anurică.** Pacienții cu insuficiență renală acută oligo-anurică și ischemie renală ar putea fi candidați pentru revascularizare în cazuri rare de RAS bilaterale fără atrofie renală semnificativă.

**9.6.2.3 Consideratii tehnice pentru revascularizare**  
Vezi addenda 9.6.2.3 Web.

## 10. BOALA ARTERIALĂ A MEMBRELOR INFERIOARE

### Mesaje cheie

- Majoritatea pacienților cu LEAD sunt asimptomatici. Capacitatea de mers trebuie evaluată pentru a dezvălui LEAD clinic mascată.

- Semnele clinice pot avea variații mari. Simptomele atipice sunt frecvente.
- Chiar și pacienții asimptomatici cu LEAD sunt la risc înalt pentru evenimente CV și vor beneficia de majoritatea strategiilor de prevenție CV, în special controlul strict al factorilor de risc.
- Medicamentele antitrombotice sunt indicate la pacienții cu LEAD simptomatică. Nu s-au demonstrat beneficii ale utilizării lor la pacienții asimptomatici.
- Indexul gleznă-braț este testul de primă linie indicat pentru screening-ul și diagnosticul LEAD. DUS este metoda imagistică de primă linie.
- Datele testelor imagistice anatomice trebuie analizate întotdeauna împreună cu simptomele și testele hemodinamice înainte de decizia terapeutică.
- La pacienții cu claudicație intermitentă, prevenția CV și exercițiile fizice reprezintă elementele cheie în tratament. Dacă activitățile zilnice obișnuite sunt sever compromise, revascularizarea poate fi o ofertă ca opțiune, împreună cu exercițiile fizice.
- Ischemia critică amenințătoare de membre are mai multe variante de prezentare clinică, viabilitatea membrului depinzând de mai mulți factori. Stratificarea riscului se face în funcție de severitatea ischemiei, prezenta leziunilor sau a infecției.
- Recunoașterea precoce a leziunilor tisulare și/sau infecției și îndrumarea pacientului către un specialist vascular sunt obligatorii pentru salvarea membrului printr-o abordare multidisciplinară. Revascularizarea este recomandată ori de câte ori aceasta este fezabilă.

- Ischemia acută de membre însoțită de deficit neurologic necesită revascularizare de urgență.

### 10.1 Prezentarea clinică și istoria naturală

LEAD are mai multe prezentări clinice diferite, împărțite conform clasificărilor Fontaine sau Rutherford (Tabel 6). Simptomele și intensitatea acestora pot varia de la un pacient la altul, chiar și la același nivel de afectare și progresie a bolii.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, fiind diagnosticați ca urmare a unui ABI scăzut (<0,9) sau a absenței pulsului. Dintre aceștia, o parte pot avea o boala severă fără a prezenta simptome, situație care poate fi determinată de incapacitatea lor de a merge suficient pentru a dezvolta simptome (de ex. insuficiența cardiacă) și/sau reducerea sensibilității nervoase (de ex. neuropatie diabetică). Acest subgrup trebuie încadrat în categoria „LEAD mascată”. Într-un studiu ce a inclus 460 de subiecți cu LEAD, o treime din pacienții asimptomatici nu puteau merge mai mult de 480 m, ei făcând parte din categoria menționată anterior.<sup>244</sup> Acești pacienți erau mai în vârstă, mai frecvent femei și aveau o incidență mai mare de neuropatie și comorbidități multiple. Pe lângă pacienții asimptomatici care au un risc mai mare de evenimente CV, și subgrupul de pacienți cu LEAD mascată are de asemenea un risc mai mare de evenimente la nivelul membrelor inferioare. Această situație justifică evoluția specifică a unui subset de pacienți „asimptomatici” care virează rapid către LEAD severă. Prezentarea tipică este pacientul în vârstă cu mai multe comorbidități, care dezvoltă necroză de deget după o leziune trivială (de ex. după tăierea unghiilor). Identificarea și educarea acestor pacienți în legătură cu protejarea piciorului este importantă. Astfel, înainte de estimarea durerii la mers, este necesară evaluarea clinică a capacității de mers, iar examenul clinic trebuie să evalueze de asemenea și prezența neuropatiei. LEAD poate fi mascată clinic la nivelul unui membru inferior atunci când celalalt este mai sever afectat din punct de vedere funcțional.

Prezentarea cea mai obișnuită la pacienții simptomatici este IC. Chestionarul Edinburgh pentru claudicație

(The Edinburgh Claudication Questionnaire) este o metodă standardizată de screening și diagnostic al IC tipice.<sup>245</sup>

CLTI este definită ca prezența durerii ischemice în repaus, cu sau fără leziune tisulară (ulcere, gangrene) sau infecție. Atunci când sunt prezente, ulcerul arteriale sunt de obicei dureroase și se complică frecvent cu infecție locală și inflamație. Neuropatia periferică trebuie luată în considerare atunci când lipsește durerea. În timp ce CLTI este un diagnostic clinic, se asociază frecvent cu o presiune la nivelul gleznei <50 mmHg sau o presiune la nivelul degetului <30 mmHg.<sup>246</sup> Investigarea microcirculației [de ex. presiunea transcutanată a oxigenului (PO<sub>2</sub>Tc)] este de folos în unele cazuri de calcinoza medială.

Examinarea clinică regulată este importantă la pacienții varstnici, în special la cei diabetici.<sup>247</sup> Recunoașterea precoce a leziunilor tisulare și/sau infecției și îndrumarea pacientului către un specialist vascular sunt obligatorii pentru salvarea membrului. Ratele de amputație majoră primară la pacienții care nu sunt candidați pentru revascularizare sunt crescute (20-25%).<sup>248</sup> CLTI este de asemenea un marker pentru ateroscleroza generalizată, severă, cu un risc de 3 ori mai mare pentru apariția infarctului miocardic, accidentului vascular sau a decesului de cauză vasculară în comparație cu pacienții care au IC.<sup>246,248</sup>

Examinarea clinică este de bază, însă diagnosticul trebuie confirmat prin teste obiective. Palparea pulsului ar trebui efectuată sistematic. Auscultația abdominală și/sau inghinală are sensibilitate scăzută. În cazurile severe, se poate evidenția paloarea piciorului în repaus la inspecție, cu prelungirea timpului de recolorare (>2 s) după aplicarea presiunii digitale.

În ceea ce privește istoria naturală, într-o meta-analiză recentă,<sup>249</sup> majoritatea pacienților care prezentau IC au avut rată mai mare a morbidității cumulate de cauză CV la 5 ani de 13% vs. 5% în populația de referință. Cât privește riscul de evenimente la nivelul membrului inferior la 5 ani, 21% progresează către CLTI, dintre care 4-27% suferă amputații.<sup>246</sup>

Clasificarea Fontaine			Clasificarea Rutherford			
Stadiu	Simptome		Grad	Categorie	Simptome	
I	Asimptomatic		⇔	0	0	Asimptomatic
II	IIa	Claudicație intermitentă non-invalidanta	⇔	I	1	Claudicație usoară
	IIb	Claudicație intermitentă invalidanta		I	3	Claudicație severă
III	Durere ischemică de repaus		⇔	II	4	Durere ischemică de repaus
IV	Ulceratie sau gangrena		⇔	III	5	Leziune tisulară minimă
				III	6	Leziune tisulară majoră

Recomandări pentru măsurarea indexului gleznă-braț		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Măsurarea ABI este indicată ca test non-invaziv de primă linie pentru screening-ul și diagnosticul LEAD. <sup>250,251</sup>	I	C
În cazul unor artere necompresibile la nivelul gleznei sau dacă ABI >1,40, sunt indicate metode alternative, cum ar fi determinarea indicelui haluce-braț, analiza Doppler a undei de puls sau înregistrarea volumului pulsului. <sup>252</sup>	I	C
<small>ABI = indicele gleznă-braț; LEAD = boala arterială a membrilor inferioare  <sup>a</sup> Clasa de recomandare.  <sup>b</sup> Nivelul de evidență.</small>		

## 10.2 Teste diagnostice

### 10.2.1 Indexul glezna-braț

Determinarea ABI este primul pas spre diagnostic după examenul clinic (vezi Capitol 4). Un ABI  $\leq 0,90$  are o sensibilitate de 75% și o specificitate de 86% pentru a diagnostica LEAD.<sup>250</sup> Sensibilitatea sa este mai slabă la pacienții diabetici sau cu CKD în stadiul final din cauza calcificărilor arteriale.<sup>251</sup> Pacienții care au o valoare la limită a ABI (0,90-1,00) necesită evaluare prin teste diagnostice suplimentare (Tabel 3 și Capitol 4). Un ABI normal ( $>0,90$ ) nu exclude diagnosticul de LEAD atunci când avem o suspiciune clinică; sunt necesare determinarea ABI post-exercițiu și/sau DUS. În cazul în care ABI are valori mari ( $>1,40$ ) ca urmare a prezenței calcificărilor arteriale, sunt utile teste alternative, cum ar fi presiunea la nivelul halucelui, indexul haluce-braț (TBI) sau analiza Doppler a undei de puls la nivelul arterelor gleznei. Alături de DUS, ABI este un parametru care poate fi folosit în urmărirea pacienților. De asemenea, este un instrument important util pentru stratificarea riscului CV (vezi capitol 4).<sup>6</sup>

### 10.2.2 Testul de efort pe covor rulant

Testul de efort pe covor rulant (de obicei folosind protocolul Strandness la o viteză de 3 km/h și o pantă de 10%) este o metodă excelentă pentru evaluarea funcțională obiectivă și demascarea stenozelor moderate, precum și pentru monitorizarea reabilitării fizice. Este de asemenea util în cazurile în care etiologia ischemică a durerii membrului inferior este incertă. Testul este oprit atunci când pacientul nu mai poate merge din cauza durerii, stabilind astfel distanța maximă de mers (MWD). Scăderea post-efort a SBP la nivelul gleznei cu  $>30$  mmHg sau scăderea cu  $>20\%$  a ABI post-efort sunt elemente diagnostice pentru LEAD.<sup>251</sup>

### 10.2.3 Metode imagistice

#### 10.2.3.1 Ultrasonografia

DUS furnizează informații ample despre anatomia arterelor și hemodinamică. Este necesară evaluarea

în combinație cu măsurarea ABI. Are o sensibilitate de 85-90% și o specificitate  $>95\%$  pentru a detecta o stenoză  $>50\%$ .<sup>253</sup> O evaluare normală prin DUS la repaus trebuie completată cu un test post-efort atunci când există o suspiciune de stenoză a arterei iliace, ca urmare a sensibilității mai scăzute. DUS este dependentă de experiența examinatorului, ceea ce impune o calificare și formare profesională adecvate. DUS nu poate prezenta întreaga vascularizație arterială precum o hartă. Tehnici imagistice suplimentare sunt de obicei necesare atunci când se ia în considerație revascularizarea. DUS este de asemenea importantă în evaluarea calității venelor folosite pentru bypass și este metoda de elecție pentru monitorizarea de rutină a pacienților după procedurile de revascularizare.

#### 10.2.3.2 Angiografia prin tomografie computerizată

Sensibilitatea și specificitatea CTA pentru a detecta stenozele aorto-iliace  $>50\%$  au fost raportate într-o meta-analiză de 96% și respectiv 98%, valori similare pentru sensibilitate (97%) și specificitate (94%) pentru regiunea femuro-poplitee.<sup>254</sup> Cele mai importante avantaje sunt vizualizarea calcificărilor, clip-urilor, stenturilor, grafturilor de bypass și anevrismelor. Dincolo de limitările generale (iradiere, nefrotoxicitate și alergii), limitările sunt reprezentate de calcificări severe (impiedicând aprecierea stenozelor, cu precădere la nivelul arterelor distale).

#### 10.2.3.3 Angiografia prin rezonanță magnetică

MRA are o sensibilitate și o specificitate de  $\sim 95\%$  pentru diagnosticul stenozelor segmentare și al ocluziilor. Cu toate acestea, MRA tinde să supraestimeze severitatea stenozelor.<sup>255</sup> De asemenea, nu poate vizualiza calcificările arteriale, utile pentru estimarea severității stenozelor în cazul leziunilor intente calcificate. Aceasta reprezintă o limitare pentru alegerea locului de anastomoza în cazul intervențiilor chirurgicale de bypass. Vizualizarea stenturilor metalice se face cu dificultate. În centrele specializate, MRA are o acuratețe diagnostică pentru arterele tibiale mai mare decât DUS și CTA.

Recomandări pentru teste imagistice la pacienții cu boala arterială periferică		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
DUS este indicată ca metoda imagistică de primă intenție pentru a confirma leziunile din LEAD. <sup>253</sup>	I	C
DUS și/sau CTA și/sau MRA sunt indicate pentru caracterizarea anatomică a leziunilor din LEAD și pentru alegerea strategiei optime de revascularizare. <sup>254-257</sup>	I	C
Rezultatele testelor imagistice anatomice trebuie analizate întotdeauna împreună cu simptomele și testele hemodinamice, înainte de a se lua o decizie terapeutică. <sup>246</sup>	I	C
Screening-ul AAA folosind DUS ar trebui luat în considerare. <sup>258,259</sup>	IIa	C

AAA=anevrism de aorta abdominală; CTA=angiografia prin tomografie computerizată; DUS=ultrasonografia duplex arterială; LEAD=boala arterială a membrilor inferioare; MRA=angiografia prin rezonanță magnetică.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.

#### 10.2.3.4 Angiografia digitală cu substrație

DSA este deseori necesară pentru ghidarea procedurilor intervenționale percutane periferice sau pentru identificarea arterelor patente ale bypass-urilor distale. De asemenea, este frecvent utilizată pentru arterele aflate sub nivelul genunchiului, în special la pacienții cu CLTI, ca urmare a capacității destul de limitate a altor tehnici imagistice de a identifica segmente de la nivelul gleznei sau piciorului ce s-ar preta la efectuarea unui bypass distal.

#### 10.2.3.5 Screening-ul cardiovascular la pacienții cu LEAD

Pacienții cu LEAD au deseori și alte leziuni arteriale coexistente, incluzând alte PADs sau AAA. Vezi addenda 10.2.3.5 Web și Capitolul II.

#### 10.2.4 Alte teste

BP sistolică la nivelul halucelui, TBI și TcPO<sub>2</sub> sunt utile la pacienții care au calcificări mediale și artere incompresibile. Pentru detalii suplimentare, vezi addenda 10.2.4 Web.

### 10.3 Tratament medical

Opțiunile terapeutice care vor fi discutate în continuare au ca scop ameliorarea simptomelor sau salvarea membrului inferior. Tratamentele care urmăresc reducerea altor evenimente CV și a mortalității sunt discutate în Capitolul 4.

Strategiile generale de prevenție pot ameliora evenimentele ce interesează membrul inferior. Renunțarea la fumat determină cea mai evidentă îmbunătățire a WD atunci când este însoțită de exercițiu fizic regulat, mai ales în cazul leziunilor localizate sub arterele femurale. La pacienții cu IC, prognosticul natural este înrăutățit de continuarea fumatului, cu un risc crescut de amputație.<sup>25,260</sup>

Mai multe studii au demonstrat că statinele ameliorează semnificativ prognosticul CV al pacienților cu IC sau CLTI.<sup>30,34</sup> În plus, mai multe meta-analize au

arătat o creștere a MWD maxime fără apariția durerii odată cu folosirea statinelor.<sup>30,261</sup> De asemenea, se pare că statinele ar putea reduce apariția evenimentelor adverse la nivelul membrilor inferioare la pacienții cu LEAD.<sup>33</sup>

La indivizii hipertensivi, blocantele canalelor de calciu sau ACEIs/ARBs ar trebui aleși de preferință ca urmare a rolului lor potențial de vasodilatație arterială periferică. O meta-analiză<sup>262</sup> a demonstrat îmbunătățirea MWD și fără durere la pacienții care foloseau ACEIs față de placebo; cu toate acestea, două din șase RCTs au fost retrase ca urmare a rezultatelor îndoielnice, iar meta-analiza studiilor rămase are rezultate neconcludente.<sup>263</sup> Un alt studiu randomizat a arătat un beneficiu al verapamilului în îmbunătățirea WD la pacienții cu LEAD.<sup>264</sup> Beta-blocantele sunt indicate la unii pacienți cu LEAD din cauza comorbiditatilor, precum IC. Studiile au demonstrat că beta-blocantele, în particular nebivololul, pot fi administrate în siguranță la pacienții cu LEAD, fără efecte negative în ceea ce privește WD.<sup>49</sup> Metoprololul și nebivololul au fost comparate într-un studiu clinic randomizat dublu-orb ce a inclus 128 pacienți beta-blocant naivi cu IC și hipertensiune.<sup>265</sup> După o perioadă de 48 de săptămâni de tratament, ambele medicamente au fost bine tolerate și au redus similar BP. În ambele grupuri, MWD s-a îmbunătățit semnificativ. Nebivololul a avut un avantaj, cu o ameliorare semnificativă a WD fără apariția durerii [+34% (P <0.003) vs. +17% pentru metoprolol (P <0.12)]. Într-un studiu unicentric în care au fost înrolați 1873 de pacienți consecutivi cu CLTI și care au beneficiat de terapie endovasculară, cei care erau tratați cu alt tip de beta-blocant nu au avut o evoluție mai nefavorabilă.<sup>266</sup> Într-un registru multicentric, unde au fost înrolați 1273 de pacienți spitalizați pentru LEAD severă (din care 65% aveau CLTI și 28% erau pe tratament beta-blocant), ratele de deces și amputație nu au fost diferite în grupul cu sau fără beta-blocante.<sup>267</sup>

## 10.4 Opțiuni de revascularizare: aspecte generale

Vezi Web addenda 10.4

## 10.5 Managementul claudicației intermitente

### 10.5.1 Terapia prin exerciții

La pacienții cu IC, terapia prin exerciții (ExT) s-a dovedit eficientă pentru ameliorarea simptomelor, a QOL și a crescut WD. În 30 de studii clinice randomizate, care au inclus 1816 pacienți având claudicație stabilă de membre inferioare, s-a observat că ExT a ameliorat WD pe banda rulantă cu aproape 5 minute în comparație cu terapia standard.<sup>268</sup> Distanța parcursă până la apariția durerii, precum și MWD au crescut în medie cu 82 și respectiv 109 m. Aceste rezultate s-au menținut până la 2 ani. Mai mult decât atât, ExT a îmbunătățit QOL, dar nu și ABI. Cu toate acestea, este incert dacă ExT reduce evenimentele CV sau îmbunătățește speranța de viață a pacienților. ExT supervizată este mai eficientă decât cea nesupervizată.<sup>11,269</sup> În 14 trialuri în care participanții au fost randomizați fie pe ExT supervizată fie nesupervizată (1002 participanți), pe o perioadă de la 6 săptămâni până la 12 luni, s-a observat o creștere a MWD și a distanței până la apariția durerii cu aproape 180 m în favoarea ExT supervizat. Aceste rezultate benefice s-au menținut la 1 an. Cele mai multe studii folosesc programe care durează cel puțin 3 luni, minim 3 ore/săptămână, mergând până la distanța maximă sau sub-maximală. Efectele pe termen lung ale exercițiului fizic sunt mai puțin clare și depind în mare măsură de complianța pacientului. ExT supervizată poate fi efectuată în siguranță, fără a fi necesară efectuarea unui screening cardiac în prealabil.<sup>270</sup> De asemenea, are o cost-eficiență mai mare decât ExT nesupervizată,<sup>271</sup> deși nu este decontat și nici disponibil oriunde. Deși ExT bazată pe mersul acasă nu are aceeași eficiență ca ExT supervizată, reprezintă totuși o alternativă utilă, cu efecte pozitive pe QOL și capacității funcționale de mers în comparație cu simplul sfat de a merge.<sup>272, 273</sup> Alte variante alternative de exercițiu fizic (de ex. mersul pe bicicletă, antrenamentul de forță și testul ergometric pentru membrele superioare) pot fi utile în situațiile în care mersul nu reprezintă o opțiune pentru acești pacienți, deoarece s-au dovedit a fi și ele eficiente.<sup>274</sup> ExT este imposibil de efectuat de către pacienții cu CLTI, însă poate fi luată în considerare după revascularizarea reușită.<sup>275,276</sup>

### 10.5.2 Terapia farmacologică pentru reducerea durerii la mers

Unele dintre medicamentele antihipertensive (de ex. verapamil),<sup>264</sup> statine,<sup>277,278</sup> antiagregante și prostanoizi (prostaglandinele I2 și E1)<sup>279</sup> au unele efecte favorabile asupra WD și a funcționalității membrelor inferioare (vezi mai sus). Alți agenți farmacologici susțin că determină creșterea WD la pacienții cu IC fără alte efecte pe sănătatea CV. Cele mai studiate medicamente sunt cilostazol, naftidrofurul, pentoxifilin, buflomedil, carnitina și L-propionil carnitina.<sup>261,280</sup> Totuși, documentarea obiectivă a acestui efect este limitată. Efectele benefice pe WD, dacă există, sunt în general mici-moderate, cu o largă variabilitate.<sup>261</sup> De asemenea, beneficiul suplimentar al acestor tratamente, pe lângă terapia fizică și statine, este încă necunoscut. Pentru detalii mai multe, vezi addenda 10.5.2 Web.

### 10.5.3 Revascularizarea pentru claudicația intermitentă

Localizarea anatomică și extensia leziunilor arteriale au impact asupra opțiunilor de revascularizare.

#### 10.5.3.1 Leziunile aorto-iliace

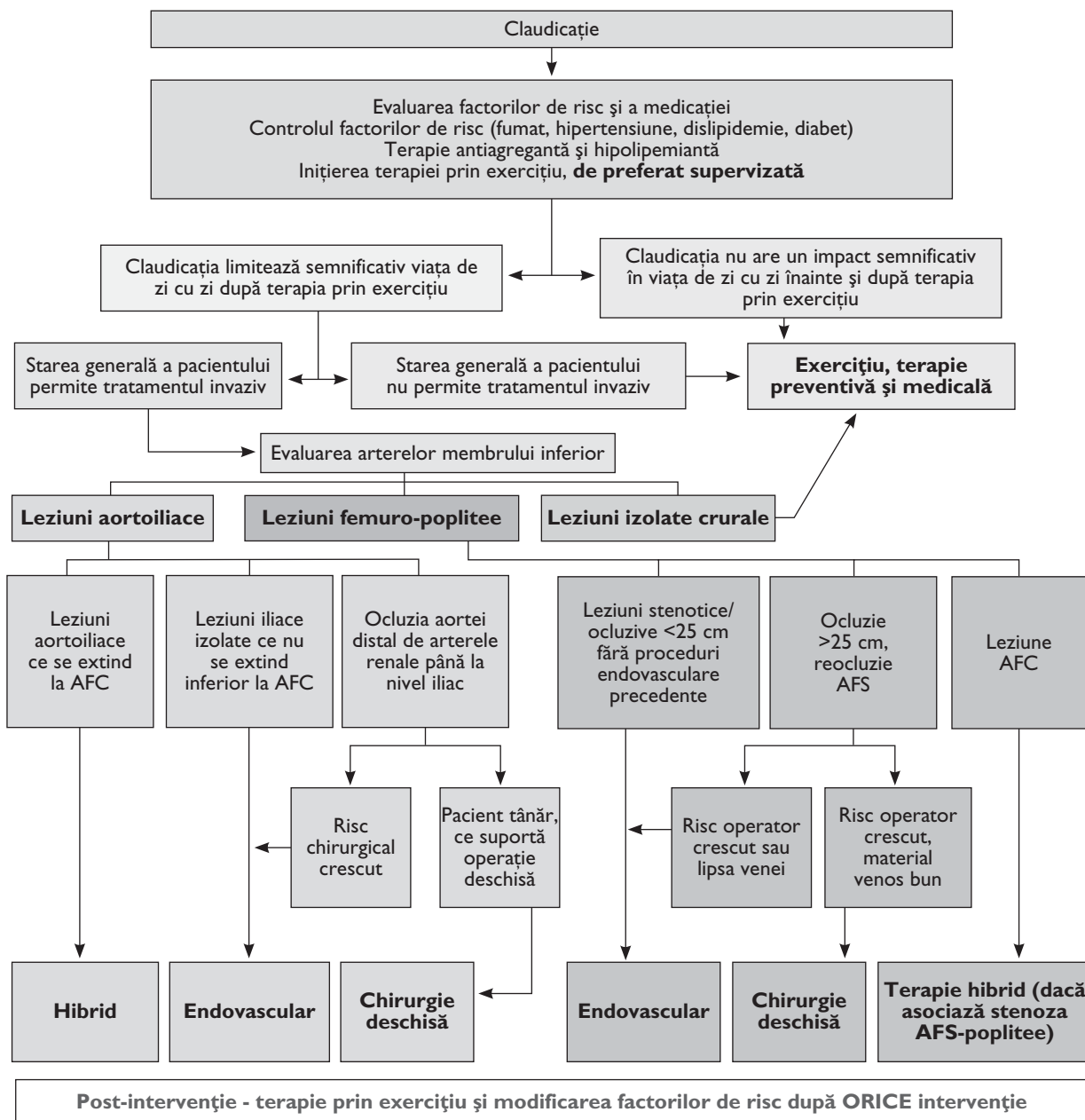
Leziunile aorto-iliace izolate sunt o cauza frecventă de claudicație. În cazul stenozelor/ocluziilor scurte (<5 cm) ale arterelor iliace, terapia endovasculară asigură o patență bună pe termen lung (≥90% la 5 ani), cu un risc scăzut de complicații.<sup>281</sup> În cazul leziunilor ilio-femorale, este indicată o procedură hibrid, de obicei endarterectomie sau bypass la nivel femural, combinată cu terapie endovasculară a arterelor iliace, chiar și în cazul ocluziilor lungi. Dacă ocluzia se extinde pe aorta infrarenală, poate fi luată în considerare reconstrucția endovasculară acoperită. Într-o serie limitată, patența primară la 1-și-2 ani a fost de 87%, respectiv 82%.<sup>282</sup> Dacă ocluzia cuprinde aorta până la arterele renale și arterele iliace, bypass-ul aorto-bifemural este indicat la pacienții care au claudicație severă care afectează calitatea vieții<sup>283</sup> („*life-limiting claudication*”). În aceste cazuri cu leziuni extensive, terapia endovasculară ar putea fi o opțiune, dar nu este lipsită de riscuri perioperatorii și ocluzie pe termen lung. În absența oricărei alte alternative, bypass-urile extra-anatomice (de ex. bypass axilo-femural) ar putea fi luate în considerare.

#### 10.5.3.2 Leziunile femuro-poplitee

Leziunile femuro-poplitee sunt frecvente la pacienții cu claudicație. Dacă circulația către artera femurală profundă este normală, sunt mari șanse ca ExT să amelioreze claudicația, iar o intervenție este mai mult ca sigur inutilă. Dacă revascularizarea este necesară, terapia endovasculară este de primă intenție în

stenozele/ocluziile <25 cm. Dacă stenoza/ocluzia este >25 cm, recanalizarea endovasculară este încă posibilă, însă o patenta mai bună pe termen lung se obține cu bypassul chirurgical, mai ales dacă se folosește graft din marea venă safenă (GSV). Nu există încă trialuri care să compare cap la cap terapia endovasculară și chirurgia. În studiul Zilver-PTX, patenta primară la 5 ani cu stenturi convenționale și active farmacologic a fost de 43% și respectiv 66%.<sup>76</sup> Patenta la 5 ani după

bypassurile femuro-poplitee de deasupra articulației genunchiului este >80% cu GSV și 67% cu material protetic.<sup>284</sup> Provocarea terapiei endovasculare este patenta pe termen lung și durabilitatea stenturilor din regiunea femuro-poplitee, unde artera este foarte mobilă. S-a demonstrat că mai multe soluții endovasculare noi, cum ar fi dispozitivele de aterectomie, baloanele active farmacologic și stenturile cu un design nou, au avut o patenta mai bună pe termen lung.



©ESC & ESVS 2017

**Figura 5.** Managementul pacienților cu claudicație intermitentă<sup>a</sup>. CFA = artera femurală comună; SFA = artera femurală superficială.  
<sup>a</sup>Cauzată de boala aterosclerotică a membrilor inferioare (LEAD).

<b>Recomandări pentru managementul pacienților cu claudicație intermitentă</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Pe lângă măsurile generale de prevenție, statinele sunt indicate pentru a îmbunătăți distanța de mers. <sup>30,278</sup>	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>La pacienții cu claudicație intermitentă:</b>		
Terapia prin exercițiu fizic supervizat este recomandată. <sup>273,287-289</sup>	<b>I</b>	<b>A</b>
Terapia prin exercițiu fizic nesupervizat este recomandată atunci când terapia prin exercițiu fizic supervizat nu este fezabilă sau disponibilă.	<b>I</b>	<b>C</b>
Atunci când activitățile zilnice sunt compromise în ciuda terapiei prin exercițiu, revascularizarea trebuie luată în considerare.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Atunci când activitățile zilnice sunt sever compromise, revascularizarea trebuie considerată în asociere cu terapia prin exercițiu. <sup>288,290</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

#### 10.5.4 Strategia de management a claudicației intermitente

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea terapiei endovasculare și a chirurgiei deschise pe ameliorarea simptomelor, a WD și a QOL la pacienții care suferă

de IC. Totuși, aceste intervenții au durabilitate limitată și pot fi asociate cu mortalitate și morbiditate. Astfel, ele ar trebui restricționate pentru pacienții cu răspuns nefavorabil la ExT (de ex. după o perioadă de 3 luni de ExT) sau atunci când simptomele sunt atât

<b>Recomandări pentru revascularizarea leziunilor ocluzive aorto-iliace<sup>c</sup></b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie se recomandă pentru leziunile ocluzive scurte (<5 cm). <sup>291</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
La pacienții ce pot suporta o intervenție chirurgicală, bypassul aorto-(bi)femural trebuie considerat pentru ocluziile aorto-iliace. <sup>281,292,293</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie trebuie considerat pentru leziunile lungi și/sau bilaterale la pacienții cu comorbidități severe. <sup>288,294,295</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie poate fi considerat pentru leziunile aorto-iliace ocluzive dacă este efectuat de către o echipă experimentată și dacă nu compromite opțiunile chirurgicale ulterioare. <sup>76,281-283,286</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Implantarea primară de stent în favoarea stentării provizorii trebuie considerată. <sup>294-296</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Chirurgia deschisă trebuie considerată la pacienții cu o condiție bună care au ocluzie aortică ce se extinde până la arterele renale.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
În cazul leziunilor ocluzive aorto-iliace, o procedura hibrid ce combina stentarea iliacă și endarterectomia femurală sau bypass trebuie considerată. <sup>297-300</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Bypassul extra-anatomic ar putea fi indicat pentru pacienții fără alte alternative de revascularizare. <sup>301</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		
<sup>c</sup> Aceste recomandări se aplică pacienților cu claudicație intermitentă și ischemie severă cronică de membre inferioare.		

<b>Recomandări pentru revascularizarea leziunilor ocluzive femuro-poplitee<sup>c</sup></b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie se recomandă pentru leziunile scurte (<25 cm). <sup>302,303</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
Implantarea primară de stent trebuie considerată pentru leziunile scurte (<25 cm). <sup>304,305</sup>	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Baloanele active farmacologic pot fi considerate pentru leziunile scurte (<25 cm). <sup>77,306-310</sup>	<b>IIb</b>	<b>A</b>
Stenturile active farmacologic pot fi considerate pentru leziunile scurte (<25 cm). <sup>302,303,311</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Baloanele active farmacologic pot fi considerate pentru tratamentul restenozelor intrastent. <sup>312,313</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
La pacienții care nu au risc mare chirurgical, bypass-ul chirurgical este indicat pentru leziunile lungi (≥25 cm) ale arterei femurale superficiale, atunci când este disponibilă o venă autologă și speranța de viață este >2 ani. <sup>314</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>
Vena safena autologa este de primă intenție pentru bypassul femuro-popliteu. <sup>284,315</sup>	<b>I</b>	<b>A</b>
Atunci când este indicat bypassul deasupra genunchiului, utilizarea unui conduct protetic trebuie considerată în absența unei vene safene autologe. <sup>284</sup>	<b>IIa</b>	<b>A</b>
La pacienții care nu pot suporta o intervenție chirurgicală, terapia endovasculară ar putea fi luată în considerare pentru leziunile femuro-poplitee lungi (≥25 cm). <sup>312</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		
<sup>c</sup> Aceste recomandări se aplică pacienților cu claudicație intermitentă și ischemie severă cronică de membre inferioare.		

de severe, încât afectează substanțial activitățile zilnice obișnuite. O analiză sistematică a 12 trialuri (1548 de pacienți) care au comparat terapia medicală, ExT, terapia endovasculară și chirurgia deschisă la pacienții cu IC a arătat ca, în comparație cu ultima varianta, toate celelalte trei alternative au fost asociate cu o îmbunătățire a WVD, a simptomelor de claudicație și a QOL.<sup>285</sup> În comparație cu terapia endovasculară, chirurgia deschisă ar putea fi asociată cu durata mai lungă de spitalizare și rate mai mari de complicații, însă este urmata de o patenta mai durabila. Trialul *The Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization* (CLEVER) a randomizat 111 pacienți cu IC și leziuni aorto-iliace fie pe BMT singur fie în combinație cu ExT supervizată ori stentare.<sup>286</sup> După 6 luni, ameliorarea MWD a fost cea mai mare cu ExT supervizat, în timp ce stentarea a fost urmată de îmbunătățirea timpului maxim de mers în comparație cu BMT. După 18 luni, diferență în ceea ce privește timpul maxim de mers nu a fost statistic semnificativ între ExT supervizată și stentare.<sup>286</sup> Managementul pacienților cu IC este sumarizat în Figura 5.

### 10.6 Ischemia cronică amenințătoare a membrului inferior (CLTI)

Această entitate include modele clinice care implică amenințarea viabilității membrului inferior în funcție de mai mulți factori. În comparație cu fostul termen de „ischemie critică de membru inferior”, ischemia severă nu este singura cauză subiacentă. Trei aspecte trebuie luate în considerare în legătură cu precedentă terminologie, ischemia critică de membru inferior. În

primul rând, termenul „critică” implică necesitatea de urgență a tratamentului pentru a preveni pierderea membrului, în timp ce unii pacienți pot evita amputația pentru perioade lungi de timp chiar și în absența revascularizării.<sup>316</sup> În al doilea rând, incidența crescută a diabetului în aceste situații, în 50-70% din cazuri, determina manifestari sub forma ulcerelor diabetice neuro-ischemice de picior. În al treilea rând, riscul amputației nu depinde numai de severitatea ischemiei, ci și de prezența unei leziuni trofice sau a infecției. Acesta este motivul pentru care presiunile la nivelul gleznei sau halucelui, măsurate pentru a estima severitatea LEAD, nu sunt incluse în definiția CLTI.

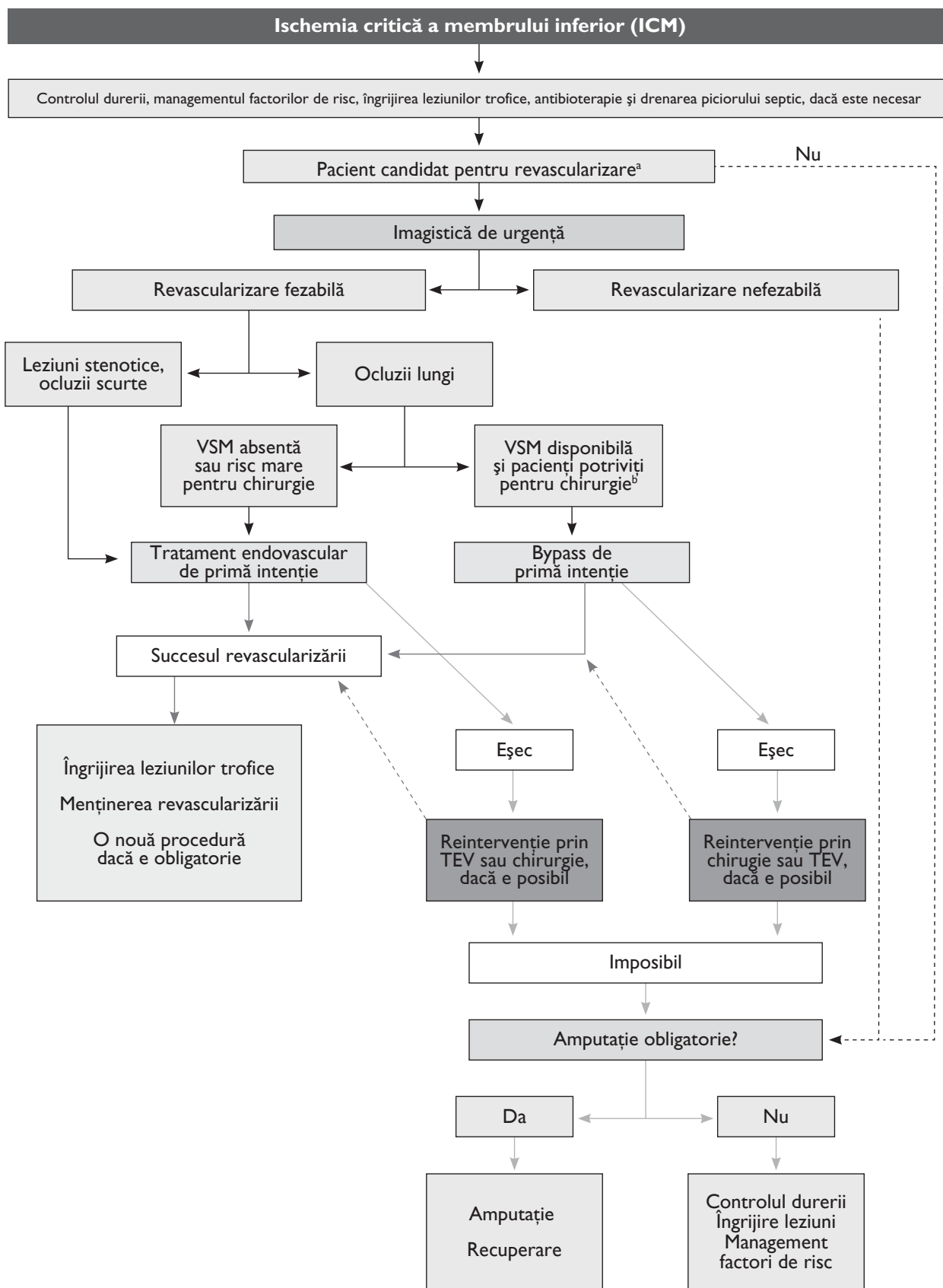
#### 10.6.1 Severitatea și stratificarea riscului în ischemia cronică amenințătoare a membrului: clasificarea Wifl

Un nou sistem de clasificare (Wifl) a fost propus pentru evaluarea inițială a tuturor pacienților cu durere ischemică de repaus sau leziuni trofice.<sup>317</sup> Populația tinta pentru acest sistem include orice pacient cu:

- durere de repaus ischemică, localizată tipic la nivelul antepiciorului, obiectivată prin teste hemodinamice (ABI <0,40, presiune glezna <50 mmHg, presiune haluce <30 mmHg, TcPO<sub>2</sub> <30 mmHg),
- ulcer la piciorul diabetic,
- ulcerație la nivelul gambei sau piciorului care nu se vindecă sau cu durată 2 săptămâni sau
- gangrenă care implică orice porțiune a piciorului sau gambei.

Componenta	Scor	Descriere		
W („Wound”) LEZIUNE TROFICĂ	0	Fără ulcer (durere ischemică de repaus)		
	1	Ulcer mic, superficial la nivelul gambei sau piciorului fără gangrena		
	2	Ulcer adanc cu expunerea osului, articulației sau tendoanelor modificări gangrenoase limitate la nivelul degetelor		
	3	Ulcer adânc extensiv cu implicarea călcâiului gangrena extensivă		
I („ischemia”) ISCHEMIE		ABI	Presiune gleznă (mmHg)	Presiune haluce sau TcPO <sub>2</sub>
	0	0,80	>100	60
	1	0,60-0,79	70-100	40-59
	2	0,40-0,59	50-70	30-39
fl („foot Infection”) INFECȚIA PICIORULUI	0	Fără simptome/semne de infecție		
	1	Infecție locală implicând doar pielea și țesutul subcutanat		
	2	Infecție locală implicând straturi mai profunde decât pielea/țesutul subcutanat		
	3	Sindrom de răspuns inflamator sistemic		
<b>Exemplu:</b> Un bărbat în vârstă de 65 de ani, diabetic, cu gangrena a halucelui și o margine de <2 cm de celulită la baza halucelui, fără semne clinice/biologice de inflamație sau infecție sistemică, a cărui presiune în haluce este <30 mmHg ar fi clasificat ca W(Wound) 2, Ischemie (Ischemia) 2, infecție de picior I (Wifl 2-2-1). Stadiul clinic ar fi 4 (risc înalt de amputație). Beneficiul revascularizării (dacă este posibilă) este mare, depinzând de asemenea de controlul infecției.				
ABI=indice glezna-braț; TcPO <sub>2</sub> =presiunea parțială transcutanată a oxigenului.				





**Figura 6.** Managementul pacienților cu claudicație intermitentă<sup>a</sup>. CFA = artera femurală comună; SFA = artera femurală superficială.  
<sup>a</sup>Cauzată de boala aterosclerotică a membrului inferior (LEAD).

Cei trei factori principali care consituie și contribuie la riscul de amputație a membrelor sunt: leziunea trofica (W- „wound”), ischemia (I- „ischemia”) și infecția piciorului (fI – „foot infection”).

Fiecare factor este gradat în patru categorii (0 = absent, 1 = ușor, 2 = moderat, 3 = sever). Tabelul 7 arata codificarea și stadializarea clinică în funcție de clasificarea WIfI. Figura Web 2 furnizează o estimare a riscului de amputație conform clasificării WIfI. Managementul pacienților cu CLTI ar trebui să ia în considerare cele trei componente ale acestui sistem de clasificare. Revascularizarea trebuie luată în discuție întotdeauna, întrucât indicația ei crește odată cu severitatea stadiilor (cu excepția stadiului 5).

### 10.6.2 Managementul pacienților cu ischemie cronică amenințătoare a membrului inferior

Managementul pacienților cu CLTI este sumarizat în Figura 6. Toți pacienții cu CLTI trebuie să beneficieze de BMT cu corectarea factorilor de risc (vezi Secțiunea 9.3). La diabetici, controlul glicemiei este în mod particular important pentru îmbunătățirea prognosticului legat de complicații locale, incluzând rata mai mică de amputații majore și patenta mai bună a revascularizării infra-popliteale.<sup>318,319</sup> Îngrijirea corespunzătoare a leziunilor trofice trebuie începută imediat, la fel ca și utilizarea încălțămintei adaptate, tratamentul infecției concomitente și controlul durerii.

#### 10.6.2.1 Revascularizarea

Revascularizarea ar trebui tentată pe cât de des posibil.<sup>246,320-322</sup> Până acum, un singur studiu randomizat *Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg (BASIL)* a comparat direct terapia endovasculară și tratamentul chirurgical clasic la pacienții cu CLTI.<sup>323</sup> După 2 ani de urmărire, nu au existat diferențe semnificative între terapia endovasculară și chirurgia în ceea ce privește supraviețuirea fără amputație de membru. La 2 ani, operația de bypass a fost asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii (în medie 7 luni, P=0,02) și îmbunătățirea supraviețuirii fără amputație (6 luni, P=0,06).<sup>314</sup> Aceste date sunt însă puse la încercare de noile tehnici de terapie endovasculară. Până acum,

angioplastia cu balon activ farmacologic în boala arterelor distale nu s-a dovedit superioară angioplastiei cu balon simplu.<sup>324</sup> Sunt așteptate rezultatele a două RCTs în desfășurare, *BASIL-2* și *Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy in Patients with Critical Limb Ischemia (BEST-CLI)*<sup>325,326</sup>. Între timp, pentru fiecare regiune anatomică, ambele soluții de revascularizare ar trebui discutate individual.

**10.6.2.1.1 Boala aorto-iliacă.** CLTI nu este aproape niciodată izolată ca și boala aorto-iliacă și leziunile în aval sunt frecvent prezente concomitent. Pe lângă CTA și/sau MRA, DSA completa până la arcurile plantare este necesară pentru evaluarea corespunzătoare a rețelei arteriale și planificarea procedurii.<sup>327</sup> Procedurile hibrid (de ex. stentare aorto-iliacă și bypass distal) ar trebui încurajate într-un singur timp atunci când este necesar.

**10.6.2.1.2 Boala femuro-popliteală.** Este puțin probabil ca CLTI să fie izolată la leziuni ale SFA; de obicei sunt identificate leziuni combinate femuro-popliteale, aorto-iliace și ale arterelor gambiere. Până la 40% din cazuri necesită terapia de revascularizare.<sup>324</sup> Strategia acesteia trebuie judecată în funcție de complexitatea leziunilor. Dacă terapia endovasculară este aleasa prima, ar trebui conservate zonele de anastomoza pentru un potențial bypass. Atunci când se optează pentru bypass, acesta ar trebui să fie cât mai scurt posibil, utilizând vena safenă.

**10.6.2.1.3 Boala infra-popliteală.** Boala infra-popliteală extinsă este întâlnită mai ales la pacienții diabetici, asociată frecvent cu leziuni ale SFA (inflow disease). DSA a întregului membru inferior până la arcurile plantare este obligatorie pentru evaluarea opțiunilor de revascularizare.<sup>327</sup> În leziunile stenotice și ocluziile scurte terapia endovasculară poate fi prima opțiune. În ocluziile lungi ale arterelor crurale, bypass-ul cu venă autologă conferă patenta superioară pe termen lung și supraviețuirea membrului. Dacă pacientul are risc operator crescut sau nu are venă autologă, se

Recomandări pentru revascularizarea leziunilor ocluzive infra-popliteale		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
În cazul CLTI, revascularizarea infra-popliteală este indicată pentru salvarea membrului. <sup>320-326</sup>	I	C
Pentru revascularizarea arterelor infra-popliteale:		
• bypass-ul cu vena safena mare este indicat	I	A
• terapia endovasculară ar trebui luată în considerare. <sup>320-326</sup>	IIa	B
CLTI=ischemia cronică amenințătoare de membru. <sup>a</sup> Clasa de recomandare. <sup>b</sup> Nivel de evidență.		

Recomandări pentru managementul ischemiei cronice amenințătoare de membru		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Recunoașterea precoce a pierderii/infectării țesutului și referirea către o echipă de chirurgie vasculară este obligatorie pentru a îmbunătăți șansele de salvare a membrului. <sup>317</sup>	I	C
La pacienții cu CLTI este indicată evaluarea riscului pentru amputație. <sup>317</sup>	I	C
La pacienții cu CLTI și diabet, este recomandat controlul optim al glicemiei. <sup>318,319</sup>	I	C
Pentru salvarea membrului este indicată revascularizarea, oricând este posibilă. <sup>314</sup>	I	B
La pacienții cu CLTI și leziuni sub genunchi, angiografia inclusiv a piciorului ar trebui considerată înaintea revascularizării.	IIa	C
La pacienții cu CLTI, terapia genică/cu celule stem nu este indicată. <sup>328</sup>	III	B

CLTI=ischemie cronică amenințătoare a membrului.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

poate încerca terapia endovasculară. Decizia de revascularizare ar trebui să ia de asemenea în considerare conceptul de angiozom, ce are ca țintă țesuturile ischemice. Pentru mai multe detalii, vezi addenda 10.6.2.1.3.1 Web.

### 10.6.3. Stimularea măduvei spinării

Vezi addenda 10.6.3 Web.

### 10.6.4. Terapia genică și cu celule stem

Terapiile cu gene angiogene și cu celule stem sunt încă în curs de investigare, cu dovezi suficiente în favoarea acestor tratamente<sup>328-330</sup>. Pentru mai multe detalii vezi addenda 10.6.4 Web.

### 10.6.5 Amputația

#### 10.6.5.1 Amputația minoră

În cazul CLTI, amputația minoră (până la nivelul antepiciorului) este frecvent necesară pentru îndepărtarea țesutului necrotic, având consecințe minore asupra mobilității pacientului. Revascularizarea este necesară înainte de amputație pentru a îmbunătăți vindecarea plagii. TcPO<sub>2</sub> la nivelul piciorului și presiunea halucelui pot fi utile pentru a delimita marginea zonei de amputare. (vezi secțiunea 10.2.4).

#### 10.6.5.2 Amputația majoră

La pacienții cu necroză extinsă sau gangrenă infecțioasă și cei care au comorbidități severe s-ar putea opta cel mai bine pentru amputația majoră. Aceasta rămâne ultima opțiune, pentru evitarea sau stoparea complicațiilor generale ale ischemiei ireversibile de

membru, permițând în unele cazuri recuperarea pacienților cu reabilitare și protezare. Pentru un pacient muribund, analgezie adecvată și alte măsuri suportive ar putea fi de asemenea o opțiune.

Amputația secundară ar trebui realizată atunci când revascularizarea a eșuat și reintervenția nu mai este posibilă sau când membrul continuă să se deterioreze din cauza infecției sau necrozei, în ciuda patentei graftului și a managementului optim. În orice caz, amputația sub genunchi ar trebui preferată, pentru că articulația genunchiului permite o mobilitate mai bună cu o proteză. Pentru pacienții imobilizați, amputația femurală ar putea fi cea mai bună opțiune.

### 10.7 Ischemia acută a membrului inferior

Ischemia acută de membru este determinată de scăderea brusca a perfuziei arteriale la nivelul membrului. Cauze potențiale sunt: progresia bolii arteriale, embolia cardiacă, disecția de aortă sau embolizarea, tromboza de graft, tromboza unui anevrism popliteal sau chist, sindromul de compresie a arterei poplitee, traumatism, flegmatia cerulea dolens, ergotism, statusul de hipercoagulabilitate și complicații iatrogene legate de procedurile de revascularizare. Viabilitatea membrului este amenințată, fiind necesare măsuri rapide pentru managementul unei astfel de situații, cu scopul salvării membrului.

Odată ce diagnosticul clinic este stabilit, tratamentul cu heparina nefracționată ar trebui administrat, împreună cu analgezie corespunzătoare.<sup>246,331</sup> Gradul urgenței și alegerea strategiei terapeutice depind de

Grad	Categorie	Pierderea sensibilității	Deficit motor	Prognostic
I	Viabil	Absentă	Absent	Absența pericolului imediat
IIA	Pericol marginal	Absentă sau minimă (degete)	Absent	Poate fi salvat, dacă este prompt tratat
IIB	Pericol iminent	Mai mult decât degetele	Ușor/moderat	Poate fi salvat, dacă este prompt revascularizat
III	Ireversibil	Profundă, anestezie	Profund, paralizie (rigiditate)	Pierderi tisulare majore; lezarea permanentă a nervilor este inevitabilă

amplarea manifestărilor clinice, în principal de prezența deficitelor neurologice. Categoriile clinice sunt prezentate în Tabelul 8.

În cazul prezentei deficitului neurologic, revascularizarea de urgență este obligatorie; explorările imagistice nu trebuie să întârzie intervenția. Acestea depind de disponibilitatea lor imediată. DUS și DSA sunt cele mai folosite în aceste situații.

Diferite modalități de revascularizare pot fi aplicate, incluzând tromboliza percutană pe cateter, extracția mecanică percutanată a trombului sau trombaspirație (cu sau fără terapie trombolitică) și trombectomie chirurgicală, bypass și/sau reparare arterială. Strategia va depinde de prezența deficitului neurologic, durata ischemiei, localizarea ei, comorbidități, tipul conductului (artera sau graft), riscurile și prognosticul legate de terapie. Datorită moribundității și mortalității reduse, tratamentul endovascular este frecvent preferat, mai ales la pacienții care au comorbidități severe. Extracția trombului, trombaspirația și trombectomia chirurgicală sunt indicate în caz de deficit neurologic, în timp ce tromboliza intra-arterială prin cateter este mai potrivită în cazurile mai puțin severe, fără deficit neurologic. Conceptul modern de a combina tromboliza intra-arterială cu extracția cheagului pe cateter se asociază cu o rată de amputație <10% la 6 luni.<sup>246</sup> Tromboliza sistemică nu are niciun rol în tratamentul pacienților cu ischemie acută de membru.

Pe baza rezultatelor RCTs, se poate afirma că nu există o superioritate evidentă a tratamentului trombolitic vs. cel chirurgical în privința ratei mortalității la 30 de zile sau a salvării membrului ischemiat.<sup>333</sup> După îndepărtarea trombusului, leziunea arterială pre-existentă ar trebui tratată prin metode endovasculare sau prin tratament chirurgical clasic. Fasciotomia în 4 compartimente la nivelul extremității inferioare ar trebui efectuată la pacienții cu ischemie prelungită pentru prevenirea sindromului de compartiment post-reperfuzie. Managementul ischemiei acute de membru inferior este rezumat în Figura 7.

## 10.8. Sindromul degetului albastru

O altă prezentare clinică particulară este sindromul degetului albastru. Acesta este caracterizat de o decolorare cianotică bruscă la unul sau mai multe degete ale piciorului. Este de obicei secundar emboliei cu fragmente aterosclerotice din arterele proximale. Pentru mai multe detalii a se consulta addenda 10.8 Web.

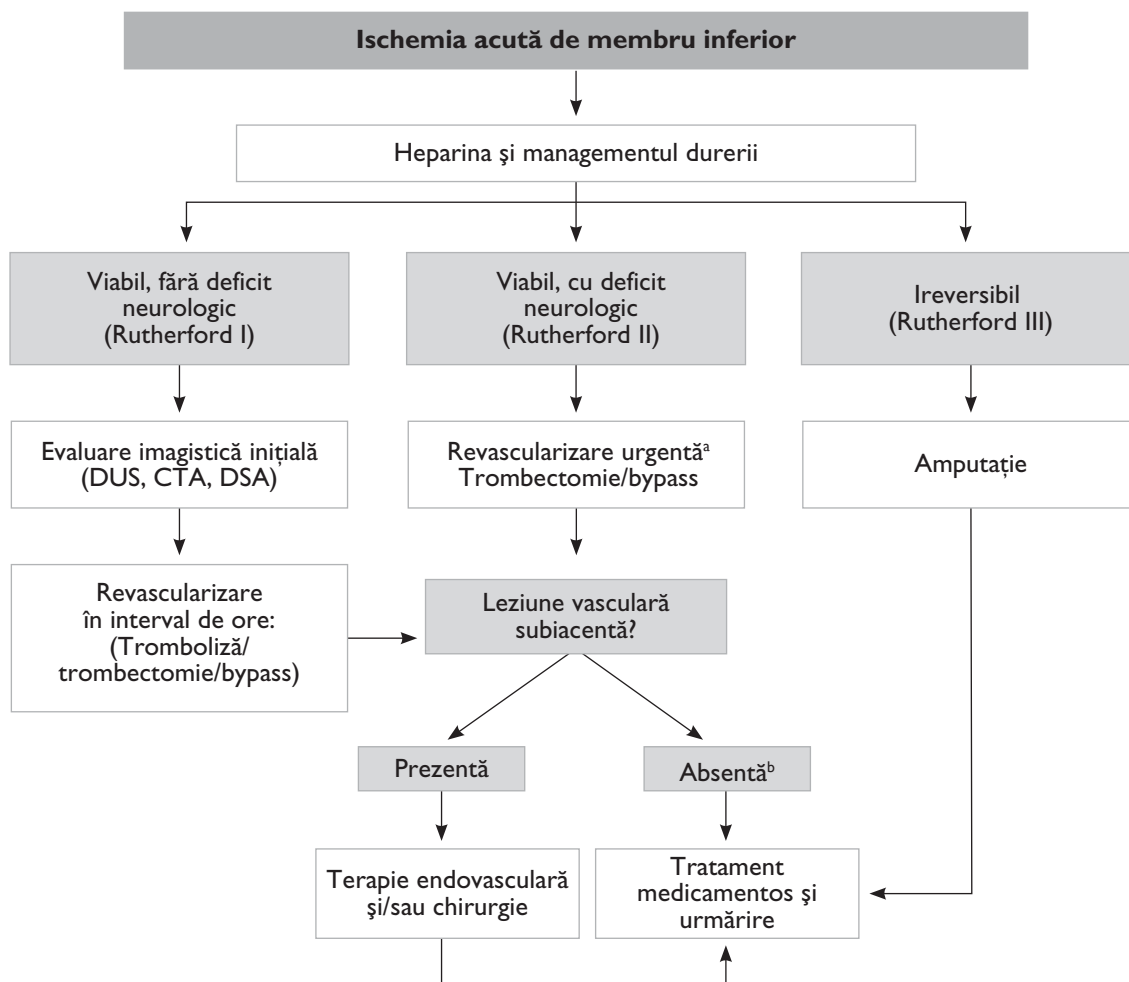
## II. BOALA ARTERIALĂ CU LOCALIZĂRI MULTIPLE

### Mesaje cheie:

- Boala arterială cu localizări multiple (MSAD) este frecventă la pacienții cu afectare aterosclerotică a unui teritoriu vascular, variind între 10 și 15% din pacienții cu CAD și între 60-70% la cei cu stenoze carotidiene severe sau LEAD.
- MSAD este invariabil asociată cu un prognostic clinic mai prost: totuși, screeningul pentru boala asimptomatică în alte teritorii vasculare nu a demonstrat îmbunătățirea prognosticului.
- La pacienții cu orice manifestare a PADs, evaluarea clinică a simptomelor și semnelor obiective pentru alta localizare și/sau CAD este necesară și, în caz de suspiciune clinică, pot fi efectuate teste suplimentare.
- Screening-ul sistematic pentru MSAD asimptomatică nu este indicată pentru nicio prezentare a PADs, întrucât nu conduce în mod consistent la o modificare a strategiei terapeutice. Ar fi interesant în unele cazuri pentru stratificarea riscurilor (de ex: o terapie antiagregantă mai mult de 1 an la pacienții care beneficiază de stentare în ACS).
- În unele situații, identificarea leziunilor asimptomatice ar putea influența managementul pacientului. Acesta este cazul pacienților supuși CABG, unde măsurarea ABI-ul ar putea fi luat în considerare, mai ales când se planuiește recoltarea venei safene și screening carotidian ar trebui considerat la o subcategorie de pacienți cu risc mare de CAD.

Recomandări pentru ischemia acută de membru inferior		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
În cazul deficitului neurologic, este indicată revascularizarea de urgență. <sup>246,331,c</sup>	I	C
În absența deficitului neurologic, revascularizarea este indicată în interval de câteva ore de la explorarea imagistică inițială, în funcție de caz. <sup>246,331</sup>	I	C
Heparina și analgezicele sunt indicate cât mai repede posibil. <sup>246,331</sup>	I	C

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.  
<sup>c</sup> În acest caz, explorările imagistice nu ar trebui să întârzie intervenția.



©ESC 2017

**Figura 7.** Managementul ischemiei acute de membru inferior. CTA=angiografia prin tomografie computerizată. DSA=angiografie cu substrație digitală; DUS=ultrasonografia duplex arterială.

<sup>a</sup> Explorările imagistice nu trebuie să întârzie intervenția;

<sup>b</sup> Evaluare etiologică specifică este necesară (cardiac, aortică).

- La pacienții cu stenoze carotidiene severe programați pt CABG, revascularizarea carotidiană profilactică ar trebui luată în considerare la cazurile recent simptomatice și poate fi considerată la cei asimptomatici după o discuție multidisciplinară.
- La pacienții la care se planuiește revascularizarea carotidiană pentru stenoze asimptomatice, angiografia coronariană preoperatorie pentru diagnosticul și revascularizarea CAD ar putea fi luate în considerare.

Boala arterială cu localizări multiple (MSAD) este definită ca prezența simultană a leziunilor aterosclerotice cu semnificație clinică, în cel puțin 2 teritorii vasculare majore. Plăcile aterosclerotice subclinice depășesc scopul acestui ghid. Deși pacienții cu MSAD sunt frecvent întâlniți în practica clinică, sunt totuși

puține date cu privire la tratamentul lor. Pentru managementul acestor pacienți, statusul clinic și comorbiditățile ar trebui luate în considerare, pe lângă localizarea leziunilor. În general, strategia terapeutică ar trebui aleasă de la caz la caz de către o echipă multidisciplinară și ar trebui centrată mai întâi pe teritoriul vascular simptomatic.

### 11.1 Boala arterială cu localizări multiple: epidemiologie și impactul prognostic

Printre cei 3.6 milioane de americani care s-au oferit voluntar pentru un screening ultrasonografic sistematic pentru LEAD, CAD, AAA, proporția subiecților cu două sau mai multe localizări a crescut odată cu vârsta, de la 0,04% la 40-50 ani până la 3,6% la 81-90 ani.<sup>334</sup> Figura 8 sumarizează prevalența MSAD atunci când boala aterosclerotică este diagnosticată într-un teritoriu.

Deși câteva studii au demonstrat că pacienții cu MSAD au o evoluție clinică nefavorabilă în comparație cu cei care au un singur teritoriu vascular afectat, singurul RCT care evaluează impactul screeningului sistematic pentru MSAD asupra prognosticului la pacienții cu risc crescut pentru CAD (trivasculari și/sau cu ACS la vârsta >75 ani), nu a reușit să dovedească beneficii semnificative.<sup>344</sup> Studiul *Aggressive detection and Management of the Extension of atherothrombosis in high Risk coronary patients In comparison with standard of Care for coronary Atherosclerosis (AMERICA)* a randomizat 521 de pacienți fie pe o strategie proactivă (total-body DUS și măsurare ABI asociate cu terapie medicamentoasă intensivă) fie pe o strategie convențională (fără screening pentru MSAD asimptomatic și terapie medicală standard); după 2 ani de urmarire, obiectivul combinat primar, incluzând decesul, orice eveniment ischemic implicând respitalizare sau orice dovadă a insuficienței de organ, s-a regăsit la 47,4% și respectiv 46,9% din pacienți ( $P > 0,2$ ).<sup>344</sup> Așadar, beneficiul clinic al screeningului sistematic pentru MSAD asimptomatic la pacienții cu boală aterosclerotică cunoscută este discutabil.

## 11.2 Screeningul și managementul bolii arteriale cu localizări multiple

### 11.2.1 Boala arterială periferică la pacienții cu boală arterială coronariană

#### 11.2.1.1 Boala arterelor carotide la pacienții programați pentru bypass coronarian

Table II Web detaliază epidemiologia CAD și incidența accidentului vascular la pacienții supuși CABG izolată (fără CEA în același timp operator/stadializată).<sup>341</sup> Într-un alt studiu, stenoza carotidiană de 50-99% unilaterală a fost diagnosticată la 11% din pacienți, bilaterală în 5,6% din cazuri și ocluzie unilaterală în 1,3%.<sup>345</sup>

Accidentul vascular cerebral ischemic după CABG este plurifactorial, incluzând embolismul de la nivel aortic în timpul manipulării, canulării/decanulării și anastomoza graftului în aorta ascendentă; agregabilitatea trombocitelor în timpul bypass-ului cardiopulmonar și statusul hipercoagulant; embolizare carotidiană; fibrilatia atrială postoperatorie și instabilitatea hemodinamică, mai ales la pacienții cu rezervă vasculară cerebrală diminuată.<sup>346</sup>

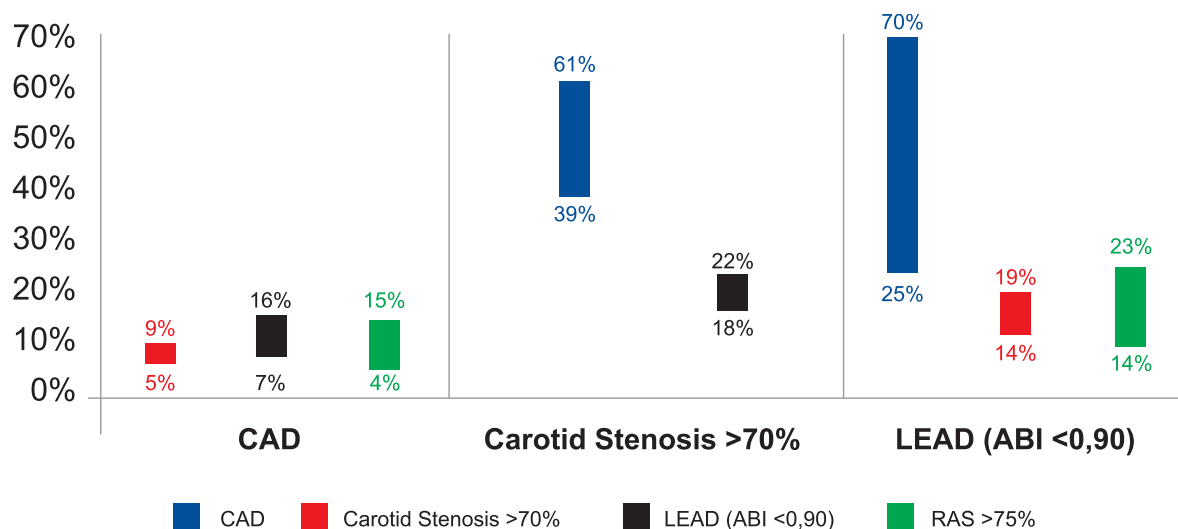
Impactul stenozei carotidiene asimptomatice asupra riscului de accident vascular cerebral după CABG este mic, cu excepția stenozelor bilaterale sau ocluziei unilaterale. Într-o analiză sistematică, 86% din accidentele vasculare postoperatorii nu au fost atri-

buite unei boli a arterelor carotide. Stenoza carotidiană pare a fi mai degrabă un marker al aterosclerozei aortice severe și al riscului de accident vascular cerebral, decât o cauză directă. Invers, antecedentele de accident vascular cerebral/TIA sunt un factor de risc semnificativ pentru accident vascular cerebral post CABG.<sup>341,347-349</sup> Nu există dovezi privind beneficiile revascularizării profilactice a stenozelor carotidiene asimptomatice la toți candidații pentru CABG cu scopul reducerii riscului perioperator de accident vascular cerebral. Decizia de endarterectomie sau stentare a arterelor carotide la acești pacienți ar trebui luată de o echipă multidisciplinară. Alegerea revascularizării carotidiene profilactice doar la pacienții care au cel mai mare risc de accident vascular cerebral postoperator pare rezonabilă, cum ar fi cei cu leziuni bilaterale severe sau antecedente de accident vascular cerebral/AIT.<sup>341,348-350</sup>

Momentul și modalitatea revascularizării carotidiene (CEA sau CAS) sunt controversate și ar trebui individualizate în funcție de prezentarea clinică, gradul de urgență și severitatea afectării carotidiene și coronariene. Tabelul 12 Web detaliază rezultatele meta-analizelor ce evaluează evoluția în funcție de scenariile diferite. Niciun tratament anume nu este mai sigur în mod evident. Un RCT recent nu a raportat rate mai mici de accident vascular cerebral pentru chirurgia off-pump vs. on-pump.<sup>351</sup>

Strategiile de CEA în două etape comportă risc mai mare de MI periprocedural dacă artera carotidă este revascularizată prima și o tendință către creșterea riscului cerebral în cazul în care CABG este efectuat prima. Într-un RCT recent la pacienții cu stenoza carotidiană unilaterală asimptomatică, CABG urmat de CEA a fost cea mai nefavorabilă strategie, cu rata mai mare de accident vascular cerebral sau deces la 90 de zile fata de CABG precedată sau în același timp cu CEA. (8,8% vs. 1,0%;  $P=0,02$ ).<sup>352</sup>

Riscul mai mare de embolizare cerebrală de la nivelul placilor din arcul aortic ar putea explica de ce CAS nu este asociată cu risc procedural mai mic. Atunci când CAS este realizată înaintea CABG electiv, necesitatea dublei antiagregări plachetare întârzie de obicei intervenția cardiacă pentru cel puțin 4 săptămâni, expunând pacientul la risc de MI între CAS și CABG (0-1,9%).<sup>353,354</sup> Unii autori au efectuat CAS imediat anterior CABG și au raportat rate mai mici de deces/accident vascular cerebral.<sup>355</sup> Dintre 132 de pacienți cu CAS și chirurgie cardiacă în aceeași zi, rata accidentului vascular cerebral intraspitalicesc a fost de 0,75%, în timp ce o perioadă de 5 și 10 ani fără eveni-



**Figura 8.** Incidența raportată a aterosclerozei cu alte localizări la pacienții cu o anumită boală arterială specifică.<sup>51,335-343</sup> Graficul exprimă rata bolii arteriale coexistente la pacienții care au o afectare arterială într-un teritoriu (de ex, la pacienții cu CAD, 5-9% din cazuri au și o stenoză carotidiană semnificativă >70%). ABI=index gleznă-braț; CAD=boala arterială coronariană; LEAD=boala arterială a membrelor inferioare; RAS=stenoza artrerei renale.

mente neurologice au fost la 95%, respectiv 85% din cazuri.<sup>356</sup> Într-o analiză unicentrică prospectivă a 350 de pacienți supuși revascularizării carotidiene în interval de 90 de zile înaintea intervenției cardiace, CAS plus chirurgie cardiacă pe etape și combinarea CEA plus chirurgie cardiacă au avut rezultate similare pe termen scurt (deces/accident vascular cerebral/MI), în timp ce CEA plus chirurgie cardiacă pe etape au prezentat cel mai mare risc, mai ales prin MI apărut între intervenții. La mai mult de 1 an, pacienții cu CEA pe etape sau combinată cu chirurgia cardiacă au avut un risc de 3 ori mai mare de evenimente cardiovasculare majore fata de cei care au beneficiat de CAS și chirurgie cardiacă pe etape.<sup>357</sup> Totuși, CAS plus chirurgia cardiacă pe etape presupun risc mai mare de sângerare în timpul CABG (dacă se realizează în perioada dublei antiagregari).

Două studii sugerează că limitarea DUS la pacienții cu cel puțin un factor de risc (varsta >70 ani, istoric de boala cerebrovasculară, prezenta unui suflu carotidian, boala coronariană multivasculară sau LEAD) identifica toți pacienții cu stenoză carotidiană >70%, reducând numărul total de investigații cu 40%.<sup>338,358</sup> Totuși, un studiu comparând pacienții care efectuează screeningul arterelor carotide preoperator cu cei fără screening, nu a raportat diferențe privind mortalitatea și accidentului vascular cerebral perioperator.<sup>345</sup> Doar 12% din cei cu stenoză carotidiene severe au fost supuși CEA și CABG concomitente. Astfel, DUS carotidian de rutină identifică doar minoritatea paci-

enților care vor dezvolta accident vascular cerebral perioperator, fără vreo dovadă clară a beneficiului revascularizării carotidiene profilactice. DUS carotidian este indicată la pacienții cu accident vascular cerebral/TIA recente (<6 luni). Nicio explorare imagistică carotidiană nu este indicată atunci când CABG este urgent, cu excepția simptomelor neurologice apărute în ultimele 6 luni.

#### 11.2.1.2 Stenoza de arteră carotidă la alți pacienți cu boală coronariană (care nu sunt candidați pentru bypass coronarian)

Datele disponibile despre prevalența stenozei carotidiene la acești pacienți și lipsa dovezilor oricărui beneficiu asupra evoluției lor duc la concluzia că screeningul arterelor carotide nu este indicat la pacienții cu CAD, alții decât cei care sunt candidați pentru CABG. Pentru mai multe detalii, vezi addenda 11.2.1.2 Web.

#### 11.2.1.3. Boala arterelor renale la pacienții care se prezintă cu boala coronariană

În absența oricărei dovezi a beneficiilor, nu se recomandă screeningul sistematic pentru RAS la pacienții cu CAD. Pentru mai multe detalii, vezi addenda 11.2.1.3 Web. Ca și pentru alți pacienți, indicațiile pentru explorările imagistice ale arterelor renale sunt prezentate în Tabelul 5.

#### 11.2.1.4. Boala arterială a membrelor inferioare la pacienții cu boală coronariană

LEAD coexistă frecvent cu CAD (Figura 8). Este frecvent asimptomatică sau mascată de angină și/sau

Recomandări privind screeningul pentru boala arterelor carotide la pacienții programați pentru bypass aorto-coronarian		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții care beneficiază de CABG, DUS este recomandată la pacienții cu istoric recent de accident vascular cerebral/TIA (<6 luni). <sup>345,358</sup>	I	B
La pacienții fără istoric recent de accident vascular cerebral/TIA (<6 luni), DUS poate fi considerată în următoarele cazuri: vârsta ≥70 de ani, boala coronariană multivasculară, LEAD concomitent sau suflu carotidian. <sup>345,358</sup>	IIb	B
Screeningul pentru stenoze carotidiene nu este indicat la pacienții ce necesită CABG de urgență, fără istoric recent de accident vascular cerebral/AIT.	III	C

CABG=revascularizare prin bypass aorto-coronarian; DUS=ultrasonografia duplex arterială, LEAD=boala arterelor membrelor inferioare; TIA=accident ischemic tranzitor.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de referință.

dispnee, care limitează efortul. LEAD (ABI < 0,9) este prezenta în 13-16% din pacienții cu CAD la angiografia coronariană<sup>361,362</sup>. Stenoza de trunchi coronarian stâng și CAD multivasculară sunt factori predictori independenți. Pacienții cu LEAD prezintă ateroscleroza coronariană mai extensivă, calcificată și progresivă.<sup>363</sup>

Coexistența LEAD la pacienții cu CAD a fost în mod constant asociată cu un prognostic mai prost, deși este neclar dacă LEAD este un marker sau o cauză a efectelor adverse cardiace.<sup>364,365</sup> Urmărirea pe 3 ani a studiului PEGASUS a arătat că pacienții cu LEAD concomitentă au avut un risc ajustat de 2 ori mai mare de mortalitate de orice cauză, mortalitate CV, accident vascular cerebral sau MACE.<sup>81</sup> În registrele de ACS, ratele de mortalitate intraspitalicească, insuficiența cardiacă și ischemie recurentă au fost semnificativ mai mari (până la de 5 ori) la subiecții cu LEAD.<sup>340,343</sup> Într-o analiză ce a cuprins 19867 pacienți înrolați în RCTs ce vizau PCI, 8% au avut LEAD manifestă clinic, identificată ca factor independent de mortalitate la 30 de zile (HR 1,67), la 6 luni (HR 1,76) și 1 an (HR 1,46).<sup>366</sup> LEAD concomitentă (clinică sau subclinică) este de asemenea asociată cu prognostic mai prost la pacienții ce beneficiază de CABG.<sup>367,368</sup>

La pacienții cu CAD care au și LEAD concomitentă, controlul strict al factorilor de risc este obligatoriu, deși nu există recomandări specifice în acest sens, spre deosebire de cei cu CAD și fără MSAD. Într-o analiză post-hoc a studiului CHARISMA, DAPT cu aspirină și clopidogrel a fost asociată cu o scădere semnificativă a MI non-fatal în comparație cu aspirină singură<sup>65</sup>, cu pretul creșterii sângerărilor minore. Potențialele beneficii ale DAPT la acești pacienți necesită confirmare suplimentară.

La pacienții cu LEAD care necesită revascularizare coronariană, tratamentul pentru CAD este de obicei prioritar, cu excepția cazurilor de CLTI. Alegerea între PCI sau CABG pentru tratamentul CAD la pacienții cu LEAD este un subiect controversat.<sup>369,370</sup> În caz de PCI, ar trebui preferat accesul prin artera

radială. Dacă este necesar abordul femural, ar trebui evaluate preintervențional arterele iliace comune și femurale, pentru a minimaliza riscul de ischemie/embolie și pentru a identifica cea mai bună localizare a punctiei arteriale, complicațiile locului de acces fiind mai frecvente la acești pacienți, mai ales când sunt folosite dispozitive de închidere.<sup>371</sup> La pacienții programați pentru CABG cu LEAD avansată, GSV ar trebui salvată atunci când este posibil; succesul ulterior al revascularizării arteriale periferice depinde semnificativ de disponibilitatea segmentelor venoase autologe suficiente.<sup>372</sup> De asemenea, recoltarea venei safene poate fi asociată cu vindecarea tardivă a plăgii la pacienții cu LEAD severă. Aceasta justifică screeningul pentru LEAD înainte de utilizarea venei safene ca graft pentru bypass, cel puțin prin examinare clinică și/sau ABI. Bypassul cardiopulmonar din timpul CABG cauzează o scădere a presiunii arteriale medii și pierderea fluxului pulsatil, crescând riscul de agravare a CLTI. Atunci când CABG off-pump nu este fezabilă, menținerea unei presiuni medii adecvate și monitorizarea saturatiei periferice a oxigenului la pacienții cu CLTI este recomandată cu fermitate în timpul CPB. Post-operator este necesară monitorizarea clinică activă pentru a diagnostica la timp sindromul de compartiment posibil declansat de injuria de ischemie-reperfuție din timpul CABG. Coexistența LEAD, chiar și asimptomatică, poate afecta recuperarea cardiacă.<sup>373</sup>

Screening-ul pentru LEAD prin intermediul ABI poate reprezenta o metodă non-invazivă și necostisitoare pentru stratificarea prognosticului pacienților. Totuși, studiul AMERICA nu a demonstrat beneficiul unei strategii proactive pentru screening-ul MSAD la pacienți.<sup>344</sup> Totuși, trialul a fost mic, cu unele limitări. Nu exclude un rol al screeningului pentru LEAD asimptomatică la pacienții cu CAD pentru stratificarea prognosticului. Important de subliniat că, la pacienții cu CAD severă, prezența LEAD simptomatică sau asimptomatică este asociată cu o probabilitate mare (aproape 20%) de stenoze carotidiene.<sup>374</sup>



<b>Recomandări pentru managementul stenozei carotidiene la pacienții cu bypass aorto-coronarian</b>		
<b>Recomandări</b>	<b>Clasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Se recomandă ca indicația (și dacă este cazul, metoda și momentul) pentru revascularizare carotidiană să fie individualizată după consultarea unei echipe multidisciplinare care să includă și un neurolog.	<b>I</b>	<b>C</b>
<b>La pacienții cu istoric recent (&lt;6 luni) de TIA/ accident vascular cerebral care sunt programați pentru CABG:</b>		
Revascularizarea carotidiană ar trebui luată în considerare la pacienții cu stenoza carotidiană de 50-99%. <sup>359,360</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Revascularizarea carotidiană prin CEA ar trebui luată în considerare de primă intenție la pacienții cu stenoze carotidiene de 50-99%. <sup>359,360</sup>	<b>III</b>	<b>C</b>
Revascularizarea carotidiană nu este recomandată la pacienții cu stenoze <50%.	<b>III</b>	<b>C</b>
<b>La pacienții asimptomatici neurologic programați pentru CABG:</b>		
Revascularizarea carotidiană profilactică de rutină la pacienții cu o stenoză carotidiană de 70-99% nu este recomandată. <sup>350</sup>	<b>III</b>	<b>B</b>
Revascularizarea carotidiană ar putea fi luată în considerare la pacienții cu stenoză carotidiană bilaterală de 70-99% sau stenoză de 70-99% + ocluzie controlaterală. <sup>350</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Revascularizarea carotidiană ar putea fi luată în considerare la pacienții cu stenoză carotidiană de 70-99% în prezența uneia sau mai multor caracteristici care pot fi asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral ipsilateral <sup>c</sup> , cu scopul de a reduce riscul de accident vascular cerebral dincolo de perioada perioperatorie.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
<small>CABG=revascularizare prin bypass aorto-coronarian; CAS=stentarea arterei carotide; CEA=endarterectomie carotidiană.  <sup>a</sup> Clasa de recomandare.  <sup>b</sup> Nivel de evidență.  <sup>c</sup> Vezi Tabel 4.</small>		

### 11.2.2. Boala coronariană la pacienții cu boală arterială periferică

#### 11.2.2.1. Boala coronariană la pacienții cu stenoză de arteră carotidă

Într-un studiu incluzând 276 de pacienți cu accident vascular cerebral/AIT non-cardioembolic, CTA coronarian a detectat stenoza coronariană (>50%) în 18% din cazuri.<sup>380</sup> Prevalența a fost de 4 ori mai mare în cazul stenozei carotidiene >50%.<sup>380</sup> Într-o evaluare prospectivă a 390 pacienți care au beneficiat de CAS elective, angiografia coronariană sistematică a evidențiat o stenoză de arteră coronariană ≥70% în 61% din cazuri.<sup>381</sup>

În cazul unei stenoze severe de arteră carotidă, asocierea CAD necesită prioritizarea revascularizării în funcție de statusul clinic al pacientului și severitatea bolii carotidiene și coronariene. Revascularizarea carotidiană ar trebui efectuată prima numai în cazul simptomelor neurologice instabile; stenozele carotidiene asimptomatice ar trebui tratate, ori de câte ori este posibil, după revascularizarea CAD.

Într-un RCT, 426 de pacienți programați pentru CEA, fără istoric de CAD și cu ECG (electrocardiograma) și ecografie cardiacă normale au fost randomizați fie pentru angiografie coronariană sistematică (cu revascularizare ulterioară) fie fără angiografie coronariană.<sup>382</sup>

CAD semnificativă a fost evidențiată (și tratată) înainte de CEA la 39% din pacienții randomizați pentru angiografie, fără niciun MI postoperator, vs. 2,9% în grupul fără angiografie (P = 0,01). De menționat că PCI a întârziat CEA cu o medie de 4 zile (între 1-8

zile), fără evenimente neurologice și fără complicații hemoragice la pacienții cu DAPT. La 6 ani pacienții randomizați către angiografie coronariană sistematică au avut o rată mai mică de MI (1,4% vs. 15,7%; P <0,01) și supraviețuire îmbunătățită (95% vs. 90%; P <0,01).<sup>383</sup> Prin urmare, angiografia coronariană de rutină ar putea fi luată în considerare la pacienții care beneficiază de CEA elective.

#### 11.2.2.2 Boala coronariană la pacienții care beneficiază de intervenție chirurgicală vasculară a membrelor inferioare

La pacienții care beneficiază de chirurgie pentru LEAD, probabilitatea existenței concomitente a CAD semnificative la angiografia coronariană este de » 50-60%.<sup>384-386</sup> Pentru managementul acestor pacienți, intervențiile chirurgicale ale aortei sau cele vasculare majore sunt clasificate ca "risc înalt" din punct de vedere al complicațiilor cardiace, cu o rată a MACE preconizată la 30 de zile (deces de cauza cardiacă și MI) >5%.<sup>387</sup> Managementul CAD la pacienții care necesită chirurgie vasculară ar trebui să se bazeze pe indicațiile ghidului ESC/ESA 2014 pentru chirurgia non-cardiacă.<sup>387</sup>

#### 11.2.2.3 Boala coronariană la pacienții cu boala arterială a membrelor inferioare fără intervenție chirurgicală vasculară

Cel puțin o treime din pacienții cu LEAD au istoric și/sau semne ECG de CAD, în timp ce două treimi au un test de stres anormal și până la 70% prezintă boala coronariană univasculară la angiografia coronariană.<sup>69,388</sup> Prevalența CAD este de 2 ori până la 4 ori mai mare la pacienții cu LEAD vs. cei fără. În ca-

drul registrului *Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter registry (CONFIRM)*, printre cei 7590 de pacienți cu LEAD fără istoric sau simptome de boală cardiacă, prevalența CAD obstructive la CTA coronarian a fost de 25%.<sup>389</sup> În registrul REACH, 57% din participanții cu LEAD sufereau de asemenea și de CAD.<sup>390</sup> Severitatea LEAD este legată de prevalența asocierii CAD; până la 90% din pacienții cu CLTI au de asemenea și CAD.

Nu există dovezi că prezența CAD influențează în mod direct evoluția din punct de vedere al complicațiilor membrului inferior la pacienții cu LEAD; totuși, în registrul CONFIRM, CAD obstructivă a fost asociată cu o rată de mortalitate anuală de 1,6% vs 0,7% în absența CAD severe.<sup>389</sup>

Prezența CAD la pacienții cu LEAD poate necesita revascularizare coronariană, depinzând de severitatea și urgenta simptomelor LEAD. Modificarea factorilor de risc și tratamentul medicamentos pentru CAD se aplica și pentru LEAD.<sup>391</sup> Screening-ul pentru CAD la pacienții cu LEAD poate fi util pentru stratificarea riscului, întrucât morbiditatea și mortalitatea sunt în principal cardiace. Screeningul non-invaziv poate fi efectuat prin teste de stres sau CTA coronarian, dar nu există dovada ameliorării prognosticului pacienților cu LEAD care beneficiază de screening sistematic pentru CAD.

### 11.2.3 Alte localizări periferice la pacienții cu boala arterială periferică

#### 11.2.3.1 Stenoza de arteră carotidă la pacienții cu boala arterială a membrelor inferioare

Stenoza carotidiană este frecventă la pacienții cu LEAD (Figura 8), dar nu există dovezi că prezența CAS ar influența evoluția membrelor inferioare. Prezența CAD este un marker de prognostic CV nefavo-

rabil.<sup>392</sup> Pentru mai multe detalii vezi addenda 11.2.3.1 Web.

#### 11.2.3.2 Boala arterelor renale la pacienții cu boala arterială a membrelor inferioare

În timp ce RAS este frecvent descoperită întâmplător în timpul investigațiilor imagistice pentru LEAD, aceasta necesită intervenții specifice. Există încă pareri controversate dacă RAD aterosclerotică ar fi un marker de prognostic CV mai prost la pacienții cu LEAD.<sup>335,393</sup> Singurul raport care privește și evoluția membrelor inferioare nu a găsit nicio modificare a prognosticului în cazul existenței concomitente și a RAS.<sup>335</sup> Nu se poate recomanda screeningul sistematic pentru RAS la pacienții cu LEAD, întrucât valoarea terapeutică a stentării arterei renale este discutabilă (vezi Capitolul 9).

Pentru mai multe detalii vezi addenda 11.2.3.2 Web.

## 12. AFECȚIUNI CARDIACE ÎN BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

### Mesaje cheie

- Afecțiunile cardiace altele decât CAD sunt frecvente la pacienții cu PADs. Acesta este mai ales cazul insuficienței cardiace și fibrilației atriale la pacienții cu LEAD.
- La pacienții cu PADs simptomatică, screening-ul pentru insuficiența cardiacă ar trebui luat în considerare.
- La pacienții cu insuficiență cardiacă, screening-ul pentru LEAD poate fi considerat. Evaluarea vasculară completă este indicată la pacienții programați pentru transplant cardiac sau pentru dispozitive de asistare cardiacă.
- La pacienții cu PADs stabile care au AF, anticoagularea este prioritară și suficientă în cele mai multe cazuri. În cazul unei revascularizări endovasculare

### Recomandări pentru screeningul și managementul prezenței concomitente a bolii arteriale a membrelor inferioare și a bolii coronariene

	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții cu LEAD, accesul arterial radial este recomandat ca prima opțiune pentru angiografie/intervenție coronariană. <sup>365</sup>	I	C
La pacienții cu LEAD care beneficiază de CABG, crutarea venei safene mari autologe pentru utilizarea potențială în viitor pentru operația de revascularizare chirurgicală periferică ar trebui considerată.	IIa	C
La pacienții care beneficiază de CABG și care necesită recoltarea venei safene, screeningul pentru LEAD ar trebui considerat.	IIa	C
La pacienții cu CAD, screeningul pentru LEAD prin măsurarea ABI poate fi considerat pentru stratificarea riscului <sup>340,343,344,366-368,375-379</sup>	IIb	B

ABI=indice gleznă-brăț; CABG=revascularizare prin bypass aorto-coronarian, CAD=boala arterială coronariană, LEAD=boala arterială a membrelor inferioare

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivel de evidență.

Recomandare pentru screeningul bolii coronariene la pacienții cu boala carotidiană		
	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
La pacienții care beneficiază de CEA electivă, screeningul preoperator pentru CAD, incluzând angiografia coronariană, ar putea fi luat în considerare. <sup>382,383</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
CAD=boala arterială coronariană; CEA=endarterectomie coronariană.		
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.		
<sup>b</sup> Nivelul de evidență.		

- recente, terapia combinată pentru o anumită perioadă (anticoagulant + antiagregante plachetare) trebuie luată în considerare, în funcție de riscurile de sângerare și de tromboza. Perioada terapiei combinate trebuie să fie cât mai scurtă cu putință.
- La pacienții care au beneficiat de implantare transcaterter a valvei aortice sau alte intervenții structurale, screening-ul pentru LEAD și UEAD este indicat.

### 12.1. Introducere

Bolile cardiace sunt frecvente la pacienții cu PADs. Prezența simultană a PADs și CAD este descrisă în capitolul II.

Aici ne adresăm celor mai importante probleme legate de pacienții cu PADs și insuficiență cardiacă, AF și boala valvulară cardiacă (VHD) concomitente. Aceasta asociere presupune implicații prognostice și terapeutice importante și necesită adeseori o abordare multidisciplinară.

### 12.2 Insuficiența cardiacă și boala arterială periferică

Există mai multe conexiuni între LEAD și insuficiența cardiacă (Figura 3 Web). Împreună cu diabetul, fumatul și alți factori de risc, inflamația poate fi unul din

factorii comuni care duc la dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții cu PADs.<sup>394</sup> Date despre coexistența celor două afecțiuni sunt în general limitate la subiecții cu insuficiență cardiacă și LEAD.

LEAD este asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă diagnosticată întâmplător. Este adesea asociată cu ateroscleroza evidentă implicând CAD, care la rândul ei poate conduce la insuficiență cardiacă.<sup>53</sup> De asemenea, rigiditatea aortică crescută determină creșterea postsarcinii ventriculului stâng (LV), iar presiunea pulsului ridicată compromise fluxul coronarian, având ca rezultat apariția hipertensiunii, hipertrofiei LV, disfuncției diastolice și în cele din urmă a insuficienței cardiace.<sup>395,396</sup> Important de menționat, implicarea sistemului muscular și deconținerea în LEAD pot afecta severitatea insuficienței cardiace.<sup>397,398</sup> Pe de altă parte, limitarea funcțională cauzată de insuficiența cardiacă predispune la mascarea simptomelor LEAD, determinând subestimarea numărului de pacienți cu ambele patologii.

#### 12.2.1 Epidemiologie

Disfuncția LV și insuficiența cardiacă sunt mai frecvente la pacienții cu PADs. Dovada este prezența mai ales la pacienții cu LEAD. Vezi addenda 12.2.1 Web.

Boala screenată	CAD	LEAD	Carotidiană	Renală
<b>Boala principală</b>				
<b>CAD</b>				
Programare pentru CABG		IIa <sup>a</sup>	I <sup>b</sup> / IIb <sup>c</sup>	U
Fără programare pentru CABG		IIb	NR	U
<b>LEAD</b>				
Programare pentru CABG	I <sup>d</sup>		NR	U
Fără programare pentru CABG	NR		NR	U
<b>Stenoza carotidiană</b>				
Programare pentru CEA/CAS	IIb	NR		U
Fără programare pentru CEA/CAS	NR	NR		U

CABG=revascularizare prin bypass aorto-coronarian, CAD=boala arterială coronariană, CAS=stentarea arterei carotide; CEA=endarterectomie carotidiană; CKD=boala renală cronică; LEAD=boala arterială a membrelor inferioare; ECG=electrocardiograma; NR=fără recomandari (fără dovezi suficiente pentru a sprijini un screening sistematic); TIA=accident ischemic tranzitor; U=incert.

<sup>a</sup> Mai ales când recoltarea venoasă este planificată pentru bypass.

<sup>b</sup> La pacienții cu boala cerebrovasculară simptomatică.

<sup>c</sup> La pacienții cu boala carotidiană asimptomatică și: vârsta ≥70 de ani; CAD multivasculară; asociere de LEAD sau suflu carotidian.

<sup>d</sup> Screening-ul prin ECG este recomandat la toți pacienții și prin metode imagistice de stres la pacienții cu capacitate funcțională scăzută și cu mai mult de două din următoarele: istoric de CAD, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau TIA, CKD, diabet zaharat insulinondependent.

### 12.2.2 Insuficiența cardiacă la pacienții cu boala arterială periferică

În ciuda prevalenței și incidenței crescute a insuficienței cardiace la pacienții cu PADs, datele privind evoluția acestui grup de pacienți sunt foarte limitate. Totuși, cel mai probabil, această combinație este asociată cu morbiditate și mortalitate CV crescute. Evaluarea funcției LV în PADs poate fi valoroasă în stratificarea mai bună a riscului pentru evenimente CV viitoare și pentru un management comprehensiv al bolii CV.<sup>399</sup> Acest lucru este important în mod particular atunci când este planificată o intervenție chirurgicală vasculară cu risc intermediar sau înalt.<sup>387</sup> Evaluarea inițială ar trebui să includă istoricul medical, examenul fizic și ECG-ul de repaus. În cazul oricărui modificări sugestive de insuficiența cardiacă, ar trebui efectuată ecografie cardiacă transtoracică (TTE) sau dozarea peptidelor natriuretice.<sup>400</sup> Peptidele natriuretice sunt utile mai ales în cazul pacienților cu fereastra ecografică dificilă și la cei cu disfuncție diastolică.<sup>401</sup> La pacienții cu LEAD, insuficiența cardiacă se poate asocia cu reducerea patenței după terapia endovasculară.<sup>402</sup> TTE și peptidele natriuretice pot fi de asemenea utile și la pacienții care au claudicație, chiar dacă nu este planuită o procedura de revascularizare.

### 12.2.3 Boala arterială periferică la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studii observaționale și meta-analize au avut rezultate concordante și au arătat ca prezența LEAD la pacienții cu insuficiența cardiacă este un predictor independent pentru spitalizare și mortalitate.<sup>376-379,403</sup> În studiul *Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* (HF-ACTION), LEAD a fost raportată la ~7% din pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție LV <35% și a fost asociată cu un risc crescut al spitalizării și mortalității de orice cauză (HR 1.31, P = 0,011).<sup>376</sup> Alte studii au raportat un risc crescut insuficiență cardiacă progresivă (HR 1,35, P = 0,03), mortalitate de orice cauză (HR 1,36, P < 0,001)<sup>404</sup> și mortalitate CV (HR 1,31, P = 0,02).<sup>405</sup> În rândul pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă, prevalența LEAD subclinică (ABI ≤0,90) și simptomatică a fost de 19% și respectiv 7%, fiind asociată cu creșterea riscului de mortalitate cardiacă și de orice cauză.<sup>378</sup> Prin urmare, la pacienții cu insuficiența cardiacă, screening-ul pentru PADs poate fi luat în considerare.

În cele din urmă, edemul pulmonar fulgerător poate fi cauzat de RAS severă (vezi secțiunea 9.2). De aceea, la pacienții cu aceasta condiție, poate fi considerată testarea pentru RAS.

## 12.3 Boala arterială periferică și fibrilația atrială

### 12.3.1 Consideratii generale

Înaintarea în varsta este un factor de risc major pentru AF406 și PADs, așadar este de așteptat că aceste două afecțiuni să coexiste. Într-o analiză din *Cardiovascular Health Study*, LEAD a fost asociată cu un risc mai mare de AF (HR 1,52, P <0,01).<sup>407</sup>

În ciuda unei variabilități considerabile a BP datorată variabilității de la o bătaie la alta a volumului bataie, ABI pare să fie o metodă de încredere pentru detectarea LEAD nediatectate la pacienții cu AF.<sup>408</sup> La pacienții cu AF sub tratament anticoagulant, un ABI anormal a fost un predictor independent pentru mortalitatea de orice cauză și pentru complicațiile hemoragice majore.<sup>409</sup>

În rândul a 41882 de pacienți spitalizați pentru LEAD, prevalența AF a fost de 13%.<sup>406</sup> Pacienții cu AF tind să fie mai în vârstă, cel mai adesea hipertensivi, femei, cu diabet, CKD, CAD și/sau insuficiența cardiacă față de pacienții în ritm sinusal. LEAD a fost per total mai severă la pacienții cu AF, conform evaluării folosind clasificarea Rutherford. Complicațiile intrasptalicești, incluzând insuficiența renală, MI, accidentul vascular cerebral, infecțiile și decesul au fost mai frecvente la pacienții cu AF. În alte studii, AF asociată cu LEAD a fost un predictor independent pentru accident vascular cerebral, amputație și deces.<sup>410,411</sup> În registrul REACH, AF a fost prezentă la 10% din pacienții cu LEAD.<sup>84</sup> Comparativ cu pacienții fără AF, mortalitatea cardiacă și de orice cauză la doi ani a fost mai mare, 7,7% și respectiv 5,6% vs. 2,5% și respectiv 1,6% (P <0,001 pentru amândouă). Pacienții cu AF au avut de asemenea o incidență mai mare a insuficienței cardiace, angina instabilă și sângerare severă.

### 12.3.2. Tratamentul antitrombotic la pacienții cu fibrilație atrială

Cu excepția unei stentări recente, pacienții cu PADs și AF ar trebui să fie în cea mai mare parte numai pe OACs. Vezi secțiunea 5.3.

## 12.4 Boala arterială periferică și valvulopatiile

PADs sunt des întâlnite printre pacienții cu VHD, mai ales în rândul vârstnicilor cu stenoză aortică simptomatică. Prezența LEAD este inclusă în scorurile de prognostic după chirurgie cardiacă.<sup>412</sup> Printre pacienții cu stenoza aortică simptomatică care nu sunt eligibili pentru înlocuire chirurgicală a valvei aortice, prevalența LEAD ajunge până la 40%.<sup>413-415</sup> Adesea coexistă cu alte manifestări de ateroscleroză sistemică, inclu-

zând CAD și bolile cerebrovasculare. Aceasta are un impact asupra imanagementului pacientului cu privire la momentul revascularizării coronariene, dacă este necesară<sup>366</sup> și în ceea ce privește accesul vascular pentru implantarea transcaterelor a unei proteze valvulare aortice (TAVI).<sup>416</sup> Imagistica CT sistematică a aortei, incluzând toate arterele mari periferice, a devenit strategia standard la pacienții eligibili pentru TAVI.

### 12.5 Boala arterială periferică și căile de acces vascular pentru intervențiile cardiace

Evaluarea pacientului pentru prezența LEAD și UEAD este crucială pentru alegerea locului de acces vascular la pacienții eligibili pentru TAVI, iar diagnosticul lor are un impact semnificativ asupra evoluției clinice după TAVI, din cauza riscului crescut de complicații peri- și post-procedurale.<sup>417,418</sup> Prezența LEAD sau UEAD este un predictor independent de mortalitate după TAVI atât cu acces percutan, cât și vascular chirurgical, independent de apariția complicațiilor vasculare.<sup>417,419</sup> Utilizarea unor dispozitive mai mici pentru TAVI și a locurilor de acces alternative, cum ar fi acces direct aortic, carotidian sau subclavicular, ar putea reduce rata complicațiilor vasculare.

Ischemia acută de membru inferior este o complicație secundară insertiei balonului intraaortic de contrapulsatie, în situația unui șoc cardiogen sau pentru profilaxia sindromului de debit cardiac scăzut. LEAD este un factor de risc major pentru aceasta complicație, iar stentarea în prealabil a arterei iliace cu ajutorul unui dispozitiv neacoperit ar putea evita aceste complicații.<sup>420</sup> Aceste complicații sunt de asemenea obișnuite și în cazul pacienților care beneficiază de sis-

teme de asistare ventriculară stanga, la care ghidurile sunt de obicei mai mari, conducând la o mortalitate la 30 de zile mai mare la pacienții cu LEAD.<sup>421</sup> Riscul suplimentar al LEAD subiacente nu este clar stabilit în acest context particular și necesită investigații suplimentare. Acești pacienți necesită adesea revascularizarea membrului inferior și închidere vasculară chirurgicală când sunt deconectați de la dispozitivele de asistență ventriculară stângă.

### 13. LACUNE ÎN DOVEZI

Schimbările rapide ale tehnicilor terapeutice dau naștere la situația în care practica clinică tinde să urmeze dezvoltările tehnice, fără dovezi din RCTs. În plus, RCTs au deseori rezultate contradictorii din cauza evoluției tehnice. Mai mult, PADs pot avea mai multe localizări, furnizând mai multe scenarii clinice de investigat. Toate acestea contribuie la un spectru variabil de lacune în dovezi, din care cele mai relevante sunt listate în Tabelul 10.

### 14. MESAJE DIN GHID DESPRE CE TREBUIE ȘI CE NU TREBUIE FĂCUT

### 15. ADDENDA WEB ȘI DOCUMENTELE SUPLIMENTARE

Toate figurile Web și tabelele Web sunt disponibile pe varianta online a *European Heart Journal* și de asemenea pe site-ul ESC: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>

Recomandări pentru managementul afecțiunilor cardiace asociate bolii arteriale periferice		
Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>PADs și insuficiența cardiacă</b>		
Evaluarea vasculară completa este indicată la toți pacienții considerați pentru transplant cardiac sau implantare de dispozitive de asistare ventriculară.	I	C
La pacienții cu PADs simptomatice, screening-ul pentru insuficiența cardiacă prin evaluare TTE și/sau peptide natriuretice ar trebui luat în considerare.	IIa	C
Screeningul pentru LEAD ar poate fi considerat la pacienții cu insuficiența cardiacă.	IIb	C
Testarea pentru boala arterială renală poate fi considerată în caz de edem pulmonar fulgerător.	IIb	C
<b>PADs și fibrilația atrială<sup>c</sup></b>		
La pacienții cu LEAD și fibrilație atrială, anticoagularea orală: <sup>83</sup>	I	A
• este recomandată la un scor CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	IIa	B
• ar trebui considerată la toți ceilalți pacienți.		
<b>PADs și valvulopatiile</b>		
Screening-ul pentru LEAD și UEAD este indicat la pacienții care beneficiază de TAVI sau alte intervenții structurale care necesită un abord arterial.	I	C
<p>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=Insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥75 de ani (2 puncte), diabet zaharat, accident vascular cerebral sau TIA (2 puncte), boala vasculară, vârsta între 65-74 de ani, categoria de sex.                      LEAD=boala arterială a membrilor inferioare, PADs=boli arteriale periferice; TAVI=implantare transcaterelor a unei proteze valvulare aortice; TTE=ecocardiografie transtoracică; UEAD=boala arterială a membrilor superioare.</p> <p><sup>a</sup> Clasa de recomandare.  <sup>b</sup> Nivel de evidență.  <sup>c</sup> Pentru mai multe detalii vezi <i>Capitolul 5</i>.</p>		

<b>Tabelul 10. Principalele lacune în dovezi în managementul pacienților cu boală arterială periferică</b>
<b>Epidemiologie</b>
Datele privind epidemiologia PADs în Europa sunt puține.
PADs la femei ridică importante provocări. Acest grup a fost în mod clasic subreprezentat în studiile de cercetare. Prin urmare, trebuie recunoscute provocările legate de sex în privința problemelor de diagnostic și de management.
<b>Boala arterelor carotide</b>
Beneficiul noilor antiagregante plachetare în managementul bolii arteriale carotidiene asimptomatice ar trebui evaluat prin RCTs.
Un scor multifactorial și standardizat este necesar pentru stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienții cu stenoza de artera carotidiană asimptomatică, pentru a determina subgrupul de pacienți care ar putea beneficia de pe urma revascularizării, în plus fata de cel mai bun tratament medical.
Eficiența dispozitivelor de protecție embolică în timpul CAS nu a fost studiată în RCTs gândite pentru a avea putere statistică, iar dovezile existente sunt contradictorii.
Durata optimă a terapiei duale antiplachetare după CAS nu este bine stabilită.
Momentul oportun pentru revascularizare carotidiană în faza acută a accidentului vascular cerebral după tromboliza intracerebrala/trombectomie nu este încă definit și ar trebui investigat.
<b>Boala arterelor vertebrale</b>
Nu există date care să compare revascularizarea chirurgicală și pe cea endovasculară la pacienții simptomatici.
<b>Boala arterială a membrilor superioare</b>
Se cunosc foarte puține lucruri despre evoluția naturală a bolii arteriale a membrilor superioare.
Nu există date privind beneficiul pe termen lung al revascularizării (și metoda optimă) în ocluzia/stenoza simptomatică de artera subclavie.
Durata optimă pentru DAPT după stentarea arterei subclavie e necunoscută.
<b>Boala arterială mezenterică</b>
Beneficiile potențiale ale revascularizării profilactice pentru boala arterială mezenterică asimptomatică care implică mai multe vase necesită investigații suplimentare.
În cazul bolii arteriale mezenterice simptomatice nu există date despre beneficiul potențial al stenturilor acoperite versus stenturi simple
Durata optimă pentru DAPT în stentarea mezenterică e necunoscută.
<b>Boala arterelor renale</b>
Rolul stentării în boala arterială renală pentru pacienții cu edem pulmonar fulgurator rămâne să fie demonstrată de RCTs.
Tratamentul adecvat pentru restenoza intrastent de artera renală nu este încă definit.
Stratificarea riscului ar fi necesară pentru a clarifica dacă un subgrup de pacienți cu RAS ar putea beneficia în urma revascularizării renale. În caz de stentare renală, durata optimă pentru DAPT este necunoscută.
<b>Boala arterială a membrilor inferioare</b>
Rolul stenturilor și al baloanelor active farmacologic pentru intervențiile la nivelul arterei femurale superficiale și arterelor infra-popliteale rămâne de stabilit.
Tratamentul optim al stenozei de artera poplitee rămâne de evaluat.
Studiile clinice privind stenturile autoexpandabile, stenturile și baloanele active farmacologic pentru intervențiile sub genunchi la pacienții cu CLTI ar trebui să includă supraviețuirea fără amputație, vindecarea plăgilor și calitatea vieții, pe lângă rezultatele standard privind patenta vasculară.
Durata optimă a DAPT după stentare, precum și potențialul beneficiu al utilizării ei pe termen lung la pacienții cu CLTI, necesită investigații suplimentare.
Justificarea utilizării conceptului de angiozom în alegerea modului de revascularizare la pacienții cu CLTI rămâne să fie demonstrată.
Este necesară dezvoltarea unor registre europene pentru pacienții cu LEAD, cu scopul de a oferi date din lumea reală privind evoluția clinică și practica medicală.
Este necesară validarea unor sisteme de clasificare îmbunătățite pentru CLTI, care să încorporeze leziunea, ischemia și infecția piciorului așa cum este clasificarea Wifl.
<b>Boala arterială cu localizări multiple</b>
Sunt necesare cercetări suplimentare privind beneficiul screening-ului altor localizări ale aterosclerozei (de ex. CAD) la pacienții cu PADs raportat la evoluția acestora.
Alte patologii cardiace la pacienții cu PADs
Impactul screening-ului pentru insuficiența cardiacă și tratamentul și impactul acestora asupra prognosticului pacienților cu PADs necesită investigații suplimentare.
Strategia optimă de tratament antitrombotic la pacienții cu fibrilație atrială și PADs necesită RCTs speciale.
<small>CAD=boala arterială coronariană; CAS=stentarea arterei carotide; DAPT=terapie antiplachetară duală; LEAD=boala arterială a membrilor inferioare; PADs=boli arteriale periferice; RAS=stenoza de artera renală; RCT=studiu clinic randomizat.</small>

Recomandări	Clasa <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomandări generale privind managementul pacienților cu PADs</b>		
În centrele de îngrijiri de sănătate este recomandat să se formeze o echipă vasculară multidisciplinară pentru a lua decizii privind managementul pacienților cu PADs.	I	C
Este recomandat să se implementeze și să fie sprijinite inițiativele pentru conștientizarea medicală și publică a PADs, mai ales a bolilor cerebrovasculare și ale membrelor inferioare.	I	C
<b>Recomandările la pacienții cu PADs: cel mai bun tratament medical</b>		
Incetarea fumatului este recomandată tuturor pacienților cu PADs.	I	B
O dieta sanatoasa și activitatea fizică sunt recomandate tuturor pacienților cu PADs.	I	C
Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu PADs.	I	A
La pacienții cu PADs este recomandată scăderea LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) sau reducerea cu ≥50% dacă valoarea de baza este între 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL)	I	C
La pacienții diabetici cu PADs este recomandat un control strict al glicemiei.	I	C
Terapia antiplachetară este recomandată pacienților cu PADs simptomatice.	I	C <sup>c</sup>
La pacienții cu PADs și hipertensiune, se recomandă controlul tensiunii arteriale <140/90 mmHg.	I	A
<b>Recomandări privind terapia antitrombotică la pacienții cu PADs</b>		
La pacienții cu stenoza carotidiană simptomatică, este recomandată SAPT pe termen lung.	I	A
Terapia antiagregantă plachetară duală cu aspirină și clopidogrel este recomandată pentru cel puțin o lună după CAS.	I	B
SAPT pe termen lung este recomandată pacienților simptomatici.	I	A
SAPT pe termen lung este recomandată tuturor pacienților care au fost revascularizați.	I	C
SAPT este recomandată după chirurgia de bypass infra-înghinală.	I	A
Din lipsa de dovezi ale vreunui beneficiu, terapia antiagregantă plachetară nu este recomandată de rutină pacienților cu LEAD asimptomatică izolată. <sup>d</sup>	III	A
La pacienții cu PADs și AF, OAC este recomandat la CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ≥2	I	A
<b>Recomandări pentru investigarea imagistică a arterelor carotide extracraniene</b>		
DUS (ca primă linie), CTA și/sau MRA sunt recomandate pentru evaluarea extensiei și severității a stenozelor carotidiene extracraniene.	I	B
Atunci când CAS este luată în considerare, se recomandă ca orice studiu DUS să fie urmat de fie de MRA sau CTA pentru a evalua arcul aortic, precum și circulația extra- și intracerebrală.	I	B
Atunci când CEA este luată în considerare, se recomandă ca estimarea stenozei prin DUS să fie coroborate cu datele obținute prin MRA sau CTA (sau prin studii DUS repetat, efectuat într-un laborator vascular cu experiență).	I	B
<b>Recomandări privind revascularizarea la pacienții cu boala carotidiană simptomatică<sup>e</sup></b>		
CEA este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoza carotidiană de 70-99%, dacă ratele de deces/accident vascular cerebral procedurale documentate sunt <6%.	I	A
Atunci când decizia a fost luată, este recomandată efectuarea revascularizării stenozei simptomatice de arteră carotidă între 50-99% pe cât de repede posibil, de preferat în primele 14 zile de la debutul simptomelor.	I	A
Revascularizarea nu este recomandată la pacienții cu stenoză de arteră carotidă <50%.	III	A
<b>Recomandări privind managementul stenozei de artera vertebrală</b>		
Revascularizarea stenozei de artera vertebrală asimptomatică nu este indicate, indiferent de gradul de severitate.	III	C
<b>Recomandări privind managementul ischemiei acute mezenterice</b>		
La pacienții cu suspiciune de ischemie acută mezenterică se recomandă efectuarea CTA în urgență.	I	C
<b>Recomandări privind managementul ischemiei cronice mezenterice</b>		
La pacienții cu suspiciune de CMI, DUS este recomandată ca primă linie de investigație.	I	C
La pacienții cu CMI multivasculară simptomatică, revascularizarea este recomandată.	I	C
La pacienții cu CMI multivasculară simptomatică, nu se recomandă întârzierea revascularizării cu scopul de a ameliora staturul nutrițional.	III	C
<b>Recomandări privind strategiile de diagnostic pentru RAD</b>		
DUS (ca primă linie), CTA <sup>f</sup> și MRA <sup>g</sup> sunt recomandate ca metode imagistice pentru stabilirea diagnosticului RAD.	I	B
Scintigrafia renală, măsurarea reninei plasmatică înainte și după efectuarea probei de provocare cu ACEIs și măsurarea nivelului reninei de la nivel venos nu sunt recomandate pentru screeningul RAD aterosclerotica.	III	A
<b>Recomandări privind strategiile terapeutice pentru RAD</b>		
ACEIs/ARBs sunt recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale asociate cu stenoza unilaterală de artera renală.	I	B
Blocanțele canalelor de calciu, betablocanțele și diureticele sunt recomandate în tratamentul hipertensiunii asociate cu RAD.	I	C
Revascularizarea de rutină nu este recomandată în stenoza de arteră renală secundară aterosclerozei.	III	A

<b>Recomandări pentru măsurarea ABI</b>		
Măsurarea ABI este indicat ca test non-invaziv de primă linie pentru screening-ul și diagnosticul LEAD.	I	C
În cazul unor artere necompresibile la nivelul gleznei sau dacă ABI >1,40, sunt indicate metode alternative, cum ar fi determinarea indicelui haluce-braț, analiza Doppler a unei de puls sau înregistrarea volumului pulsului.	I	C
<b>Recomandări privind metodele imagistice la pacienții cu LEAD</b>		
DUS este indicată ca metoda imagistică de prima-linie pentru confirmarea leziunilor în LEAD.	I	C
DUS și/ sau CTA și/sau MRA sunt indicate pentru caracterizarea anatomică a leziunilor LEAD și pentru ghidarea strategiei optime de revascularizare.	I	C
Rezultatele testelor imagistice anatomice trebuie analizate întotdeauna împreună cu simptomele și testele hemodinamice, înainte de a se lua o decizie terapeutică.	I	C
<b>Recomandări privind managementul pacienților cu claudicație intermitentă</b>		
În plus, față de măsurile generale de prevenție, statinele sunt indicate pentru a ameliora distanța de mers.	I	A
La pacienții cu claudicație intermitentă, se recomandă exercițiu fizic supervizat.	I	A
La pacienții cu claudicație intermitentă, exercitiul fizic nesupervizat se recomandă atunci când nu este fezabil sau nu se poate efectua exercițiul fizic supervizat.	I	C
<b>Recomandări privind revascularizarea leziunilor ocluzive aorto-iliace<sup>h</sup></b>		
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie se recomandă pentru leziunile ocluzive scurte (<5 cm).	I	C
<b>Recomandările privind revascularizarea leziunilor ocluzive femuro-popliteale</b>		
Tratamentul endovascular ca strategie de primă linie se recomandă pentru leziunile scurte (<25 cm).	I	C
La pacienții care nu au risc mare chirurgical, bypass-ul chirurgical este indicat pentru leziunile lungi (≥25 cm) ale arterei femurale superficiale, atunci când este disponibilă o vena autologa și speranța de viață este >2 ani	I	B
Vena safena autologa este de primă intenție pentru bypassul femuro-popliteu.	I	A
<b>Recomandări privind revascularizarea leziunilor ocluzive infra-popliteale</b>		
În caz de CLTI revascularizarea infrapopliteală este indicată pentru salvarea membrului.	I	C
Pentru revascularizarea arterelor infra-popliteale, bypass-ul cu vena safena mare este indicat.	I	A
<b>Recomandări privind managementul CLTI</b>		
Recunoașterea precoce a pierderii/infectării țesutului și referirea către o echipă de chirurgie vasculară este obligatorie pentru a îmbunătăți șansele de salvare a membrului.	I	C
La pacienții cu CLTI, este indicată evaluarea riscului pentru amputație.	I	C
La pacienții cu CLTI și diabet se recomandă controlul optim al glicemiei.	I	C
Pentru salvarea membrului inferior, revascularizarea este indicată oricând este posibilă.	I	B
La pacienții cu CLTI, terapia cu celule stem/genică nu este indicată.	III	B
<b>Recomandări privind managementul pacientului cu ischemie acută de membru inferior</b>		
În cazul deficitului neurologic, este indicată revascularizarea de urgență <sup>i</sup> .	I	C
În absența deficitului neurologic, revascularizarea este indicată în interval de ore de la evaluarea imagistică inițială, în funcție de fiecare caz.	I	C
Heparina și analgezicele sunt indicate cât mai repede posibil.	I	C
<b>Recomandări pentru screening-ul de boala carotidiană la pacienții care beneficiază de CABG</b>		
La pacienții care beneficiază de CABG, DUS este recomandată la pacienții cu istoric recent de accident vascular cerebral/TIA (<6 luni).	I	B
Screeningul pentru stenoze carotidiene nu este indicat la pacienții ce necesită CABG de urgență, fără istoric recent de accident vascular cerebral/AIT.	III	C
<b>Recomandări privind managementul stenozei carotidiene la pacienții care beneficiază de CABG</b>		
Se recomandă ca indicația (și dacă este cazul, metoda și momentul) pentru revascularizare carotidiană să fie individualizată după consultarea unei echipe multidisciplinare care să includă și un neurolog.	I	C
La pacienții programați pentru CABG, cu istoric recent de TIA/acident vascular cerebral (sub 6 luni) nu se recomandă revascularizarea carotidiană la cei cu stenoza carotidiană <50%.	III	C
La pacienții asimptomatici din punct de vedere neurologic, programați pentru CABG, revascularizarea profilactică de rutină la pacienții cu stenoze carotidiene între 70-99% nu este recomandată.	III	B
<b>Recomandări privind screening-ul și managementul CAD și LEAD concomitente</b>		
La pacienții cu LEAD, accesul radial este recomandat ca prima opțiune pentru angiografie/intervenție coronariană.	I	C
<b>Recomandări privind managementul afecțiunilor cardiace asociate PADs</b>		
Evaluarea vasculară completă este indicată tuturor pacienților considerați pentru transplant cardiac sau implantare de dispozitive de asistare ventriculară.	I	C
La pacienții cu LEAD și fibrilație atrială, OAC se recomandă la scor CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	I	A
Screening-ul pentru LEAD și UEAD este indicat la pacienții care vor beneficia de TAVI sau alte proceduri intervenționale structurale care necesită o abordare arterială.	I	C



ABI=indice gleznă-braț; ACEI=inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei; AF=fibrilație atrială; ARB=blocanții receptorilor de angiotensină; CABG=revascularizare prin bypass aorto-coronarian; CAS=stentarea arterei carotide; CEA=endarterectomie carotidiană; CTLL=ischemie cronică amenințătoare a membrelor; CMI=ischemie cronică mezenterică; CTA=angiografie prin tomografie computerizată; DUS=ultrasonografie duplex arterială; eGFR=rata filtratului glomerular; LDL-C=lipoproteine cu densitate mică; LEAD=boală arterială a membrelor inferioare; MRA=angiografie prin rezonanță magnetică; OAC=anticoagulante orale; PADS=boli arteriale periferice; RAD=boala arterei renale; SAPT=monoterapie antiplachetară; TAVI=implantarea transcatereter a unei protezei valvulare aortice; TIA=accident ischemic tranzitor; UEAD=boală arterială a membrelor superioare; Scorul CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se calculează astfel: istoric de insuficiență cardiacă congestivă (1 punct), hipertensiune (1 punct), vârsta >75 ani (2 puncte), diabet zaharat (1 punct), istoric de accident vascular cerebral/accident ischemic tranzitor (2 puncte), istoric de boala vasculară (1 punct), vârsta între 65-74 de ani (1 punct), categoria de sex (1 punct pentru femei).

<sup>a</sup> Clasa de recomandare.

<sup>b</sup> Nivelul de evidență.

<sup>c</sup> Nu există dovezi pentru toate locurile. Când există dovezi, recomandările specifice pentru diverse localizări vasculare sunt prezentate în secțiunile respective.

<sup>d</sup> Fara alte patologii cardiovasculare care să necesite terapie antiplachetară (de ex. boala coronariană sau alte localizări multiple arteriale).

<sup>e</sup> Accident vascular cerebral/TIA în ultimele 6 luni.

<sup>f</sup> Când eRFG ≥60 mL/min.

<sup>g</sup> Când eRFG ≥30 mL/min.

<sup>h</sup> Aceste recomandări se aplică la pacienții cu claudicație intermitentă și ischemie severă cronică de membre inferioare.

<sup>i</sup> În acest caz, investigarea imagistică nu trebuie să întârzie intervenția.

Documentul suplimentar cu întrebări și răspunsuri  
din acest ghid este disponibil accesând același link.

## 16. APPENDIX

A se consulta [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## 17. BIBLIOGRAFIE

A se consulta [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

### Bibliografie:

1. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–1340.
3. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;156:379–387.
4. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP, Geroulakos G, Nicolaidis AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:573–582.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526.
6. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
7. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026–3049.
8. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg* 2004;39:351–356.
9. Wassel CL, Looma R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1386–1392.
10. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2014;114:928–932.
11. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010;31:1967–1974.
12. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381–1395.
13. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993;46:153–162.
14. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:1587–1594.
15. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
16. Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Carrie D, Ferrieres J. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J* 2009;158:845–851.
17. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–532.
18. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the

- MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506–1512.
19. Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, Yao MS, Li YW, Hsiang CY, Bai CH, Hsu YH, Lin YF, Tam KW. The effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1309–1318.
  20. O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC, Grace PA, Walsh SR. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing peripheral angiography: a structured review and meta-analysis. *Angiology* 2013;64:576–582.
  21. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328–2334.
  22. Akyuz S, Yaylak B, Altay S, Kasikcioglu H, Cam N. The role of statins in preventing contrast-induced acute kidney injury: a narrative review. *Angiology* 2015;66:701–707.
  23. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1192–1198.
  24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414.
  25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
  26. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
  27. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883–895.
  28. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks B, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Maller J, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuss EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–2260.
  29. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez-Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BA, Benowitz NL. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1378–1391.
  30. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
  31. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vasc Pharmacol* 2014;63:79–87.
  32. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654.
  33. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35: 2864–2872.
  34. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.

35. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353–361.
36. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1139.
37. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
38. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:108–121.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
40. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:20R–22R.
41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–12357.
42. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;55:48–53.
43. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
44. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT Jr, Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension* 2016;67:263–265.
45. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2012 (reprinted 2014).
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
47. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
48. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015;20:237–244.
49. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005508.
50. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284–1286.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
52. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
53. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17–24.
54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
55. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
56. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Fabry-Ribaud L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988.
57. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233–2240.
58. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11–19.
59. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegheer S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519–521.
60. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522–527.
61. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, Mali WP, Lyrer PA, Peters N, Featherstone RL, de Borst GJ, Engelter ST, Brown MM, Bonati LH. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:521–529.
62. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390–399.
63. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001330.
64. Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, Eikelboom B, Golledge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemin JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorovicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–833.

65. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192–201.
66. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
67. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
68. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909–1919.
69. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32–40.
70. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, Lamp JM, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2<sup>></sup>P-TIMI 50. *Circulation* 2013;127:1522–1529.
71. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2<sup>></sup>P-TIMI 50). *Circulation* 2016;133:997–1005.
72. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD000535.
73. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infringuinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–351.
74. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413–421.
75. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg* 2012;56:96–105.
76. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation* 2016;133:1472–1483.
77. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H, Hasenbank MS, Jaff MR. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2329–2338.
78. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg* 2007;20:10–14.
79. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:795–803.
80. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
81. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–2728.
82. 2017 Guidelines for DAPT (citation pending).
83. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
84. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Rother J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:9–16.
85. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, Piccini JP, Breithardt G, Singer DE, Fox KA, Hankey GJ, Mahaffey KW, Califf RM, Patel MR. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014;35:242–249.
86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507.
87. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
88. Donaldson DR, Kester RC, Rajah SM, Hall TJ, Sreeharan N, Crow MJ. The influence of platelet inhibition on the patency of femoropopliteal Dacron bypass grafts. *Vasc Endovasc Surg* 1985;19:224–230.
89. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;13:150–161.
90. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
91. Lamberts M, Lip GY, Ruwald MH, Hansen ML, Ozcan C, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease: a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2689–2698.
92. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064–2089.

93. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998;351:1372–1373.
94. Sprynger M, RF, Moonen M, Abovans V, Edvardsen T, Alcantara M, Brodmann M, Naka K, Kownaator S, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P. EACVI recommendations on echovascular imaging assessment of arterial diseases: Partim I. (in preparation), 2017.
95. Esposito-Bauer L, Saam T, Ghodrati I, Pelisek J, Heider P, Bauer M, Wolf P, Bockelbrink A, Feurer R, Sepp D, Winkler C, Zepper P, Boeckh-Behrens T, Riemenschneider M, Hemmer B, Poppert H. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PLoS One* 2013;8:e67927.
96. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2015;46:91–97.
97. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:633–640.
98. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468–1481.
99. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii–iv, ix–x, 1–182.
100. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ, Cohen DJ, Eidt JF, Narins CR, Prineas RJ, Glasser SP, Voeks JH, Brott TG. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571–2578.
101. Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyroeras GS, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Kakisis JD, Karakitsos P, Brountzos EN, Liapis CD. Association between plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:627–631.
102. Akkaya E, Vuruskan E, Gul ZB, Yildirim A, Pusuroglu H, Surgit O, Kalkan AK, Akgul O, Akgul GP, Gul M. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol* 2014;176:478–483.
103. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFIL study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1383–1389.
104. Cano MN, Kambara AM, de Cano SJ, Pezzi Portela LA, Paes AT, Costa JR Jr, Abizaid AA, Moreira SM, Sousa AG, Sousa JE. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1203–1209.
105. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, Ravagnani P, Trabatttoni D, Pontone G, Fabbicocchi F, Loaldi A, Parati E, Andreini D, Veglia F, Bartorelli AL. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1656–1663.
106. Stabile E, Esposito G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:496–497.
107. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos, II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;16:412–427.
108. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009;40:e683–e693.
109. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;28:370–375.
110. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1011–1020.
111. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;40:841–846.
112. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:235–246.
113. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306:1338–1343.
114. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
115. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074–1084.
116. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
117. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855–2861.
118. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:163–173.
119. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:625–632.
120. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *ACAS Investigators. Stroke* 2000;31:2330–2334.
121. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275–284.
122. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2009;49:902–909.
123. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;59:956–967.

124. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Rehill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:663–671.
125. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011;42:1550–1555.
126. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486–1496.
127. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, Makris GC, Thomas DJ, Geroulakos G. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;57:609–618.
128. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3071–3077.
129. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, Nguyen LL, White CJ, Rosenfield K, Normand SL, Spertus JA, Yeh RW. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;6:858–863.
130. Kallmayer MA, Tsantilas P, Knappich C, Haller B, Storck M, Stadlbauer T, Kuhn A, Zimmermann A, Eckstein HH. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry – 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56:827–836.
131. Werner N, Zeymer U, Hochadel M, Hauptmann KE, Jung J, Janicke I, Haase H, Leschke M, Mudra H, Zahn R. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol* 2015;115:360–366.
132. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:3–12.
133. Choi JC, Johnston SC, Kim AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2015;46:120–125.
134. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, Pan J, Hood D, Hodgson KJ, Desai SS. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg* 2016;64:663–670.
135. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Sneed DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
136. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572–1579.
137. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;42:675–680.
138. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107–116.
139. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:513–523.
140. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;43:1331–1335.
141. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, Cromwell DA. Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:438–443.
142. Tsantilas P, Kuehnl A, Konig T, Breitreuz T, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Storck M, Zimmermann A, Eckstein HH. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke* 2016;47:2783–2790.
143. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, Li C, Chen J, Kelly T. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0147287.
144. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
145. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11–23.
146. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, Mohr JP, Rhodes JD, Popma JJ, Lal BK, Longbottom ME, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012;126:3054–3061.
147. Economopoulos KP, Sergeantanis TN, Tsigvoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive metaanalysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;42:687–692.
148. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000515.
149. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 2013;57:619–626.
150. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke* 2015;46:3540–3542.
151. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG, Mas JL. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016;387:1305–1311.
152. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dormann PJ, Brown MM. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;385:529–538.

153. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd. Longterm results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;374:1021–1031.
154. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–1387.
155. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
156. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Zaidat OO. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:369–376.
157. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218–1225.
158. Kumar Dundamadappa S, Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography, and CT angiography. *J Neuroimaging* 2013;23:360–367.
159. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31:9–18.
160. Kieffer E, Praquin B, Chiche L, Koskas F, Bahnini A. Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome. *J Vasc Surg* 2002;36:549–554.
161. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke* 2011;42:2212–2216.
162. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, Uyttenboogaart M, Lo RT, Algra A, Kappelle LJ. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015;14:606–614.
163. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540–1545.
164. Klitfod L, Jensen LP. Treatment of chronic upper limb ischaemia is safe and results are good. *Dan Med J* 2014;61:A4859.
165. Daniel VT, Madenci AL, Nguyen LL, Eslami MH, Kalish JA, Farber A, McPhee JT. Contemporary comparison of supra-aortic trunk surgical reconstructions for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2014;59:1577–1582.
166. Duran M, Grottemeyer D, Danch MA, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA. Subclavian carotid transposition: immediate and long-term outcomes of 126 surgical reconstructions. *Ann Vasc Surg* 2015;29:397–403.
167. Burihan E, Soma F, Iared W. Angioplasty versus stenting for subclavian artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD008461.
168. Chatterjee S, Nerella N, Chakravarty S, Shani J. Angioplasty alone versus angioplasty and stenting for subclavian artery stenosis—a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2013;20:520–523.
169. Huttel K, Nemes B, Simonffy A, Entz L, Berczi V. Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:109–114.
170. van de Weijer MA, Vonken EJ, de Vries JP, Moll FL, Vos JA, de Borst GJ. Technical and clinical success and long-term durability of endovascular treatment for atherosclerotic aortic arch branch origin obstruction: evaluation of 144 procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:13–20.
171. Modarai B, Ali T, Dourado R, Reidy JF, Taylor PR, Burnand KG. Comparison of extra-anatomic bypass grafting with angioplasty for atherosclerotic disease of the supra-aortic trunks. *Br J Surg* 2004;91:1453–1457.
172. Owens LV, Tinsley EA Jr, Criado E, Burnham SJ, Keagy BA. Extrathoracic reconstruction of arterial occlusive disease involving the supraaortic trunks. *J Vasc Surg* 1995;22:217–221.
173. Song L, Zhang J, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, Guo L, Wang Z. Endovascular stenting vs. extrathoracic surgical bypass for symptomatic subclavian steal syndrome. *J Endovasc Ther* 2012;19:44–51.
174. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thoracoscopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006;30:1644–1647.
175. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Ko' lbel T, Kolkman JJ, Lees T, Lefevre JH, Menyhei G, Oderich G, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hincliffe R, Kakkos S, Koncar I, Sanddal Lindholt J, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Geelkerken B, Gloviczki P, Huber T, Naylor R. Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:460–510.
176. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004;91:991–994.
177. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:242–248.
178. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Haya-shida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2014;101:232–238.
179. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20:1087–1100.
180. Lehtimäki TT, Karkkainen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015;84:2444–2453.
181. Jrvinen O, Laurikka J, Salenius JP, Tarkka M. Acute intestinal ischaemia. A review of 214 cases. *Ann Chir Gynaecol* 1994;83:22–25.
182. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH 3rd. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:159–164.
183. Björck M, Orr N, Endean ED. Debate: Whether an endovascular-first strategy is the optimal approach for treating acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:767–772.
184. Block TA, Acosta S, Björck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2010;52:959–966.
185. Kalra M, Ryer EJ, Oderich GS, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Contemporary results of treatment of acute arterial mesenteric thrombosis: has endovascular treatment improved outcomes? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2012;24:171–176.
186. Wyers MC, Powell RJ, Nolan BW, Cronenwett JL. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:269–275.
187. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S, Sarac TP, Clair DG. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:698–704.
188. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *J Vasc Surg* 2009;50:341–348.
189. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, Latenser BA, Angood PA. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;35:375–382.
190. Björck M, Acosta S, Lindberg F, Troeng T, Bergqvist D. Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion. *Br J Surg* 2002;89:923–927.

191. Bjornsson S, Bjorck M, Block T, Resch T, Acosta S. Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2011;54:1734–1742.
192. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998;27:840–844.
193. van Petersen AS, Meerwaldt R, Kolkman JJ, Huisman AB, van der Palen J, van Bockel JH, Zeebregts CJ, Geelkerken RH. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J Vasc Surg* 2013;57:1603–1611.
194. Zwolak RM, Fillinger MF, Walsh DB, LaBombard FE, Musson A, Darling CE, Cronenwett JL. Mesenteric and celiac duplex scanning: a validation study. *J Vasc Surg* 1998;27:1078–1087.
195. Rheudasil JM, Stewart MT, Schellack JV, Smith RB 3rd, Salam AA, Perdue GD. Surgical treatment of chronic mesenteric arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 1988;8:495–500.
196. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills SD, Dolich MO, Pigazzi A, Fujitani RM, Stamos MJ. Early outcome of treatment of chronic mesenteric ischemia. *Am Surg* 2015;81:1149–1156.
197. Rawat N, Gibbons CP. Surgical or endovascular treatment for chronic mesenteric ischemia: a multicenter study. *Ann Vasc Surg* 2010;24:935–945.
198. Peck MA, Conrad MF, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, Paruchuri V, Cambria RP. Intermediate-term outcomes of endovascular treatment for symptomatic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2010;51:140–147.
199. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Andry ME, Reilly JP, Ramee SR. Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:944–950.
200. Malgor RD, Oderich GS, McKusick MA, Misra S, Kalra M, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Results of single- and two-vessel mesenteric artery stents for chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg* 2010;24:1094–1101.
201. Oderich GS, Erdoes LS, Lesar C, Mendes BC, Gloviczki P, Cha S, Duncan AA, Bower TC. Comparison of covered stents versus bare metal stents for treatment of chronic atherosclerotic mesenteric arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;58:1316–1323.
202. Menke J, Luthje L, Kastrop A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:502–510.
203. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;93:1377–1382.
204. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442.
205. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463–e654.
206. Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, Barral X, Jeunemaitre X, Morganti A, Plouin PF, de Leeuw P. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;32:1367–1378.
207. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin* 2015;33:59–73.
208. Messlerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2231–2235.
209. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:416.
210. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:995–999.
211. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:798–811.
212. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg* 2013;26:134–143.
213. Tan KT, van Beek EJ, Brown PV, van Delden OM, Tijssen J, Ramsay LE. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2002;57:617–624.
214. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851–1855.
215. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;29:517–524.
216. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;60:1490–1497.
217. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24:622–629.
218. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
219. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, He W, Jamerson K, Dworkin LD, Cutlip DE, Murphy TP, D'Agostino RB Sr, Henrich W, Cooper CJ. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1199–1206.
220. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549–555.
221. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1403–1409.
222. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1604–1609.
223. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;32:598–610.
224. Vashist A, Heller EN, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J* 2002;143:559–564.
225. Chrysant GS, Bates MC, Sullivan TM, Bachinsky WB, Popma JJ, Peng L, Omran HL, Jaff MR. Proper patient selection yields signi-



- ficant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:497–503.
226. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, Verta P. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:343–350.
227. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44–50.
228. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, Kumbhani DJ. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1849–1851.
229. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JJ, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13–22.
230. Murphy TP, Cooper CJ, Matsumoto AH, Cutlip DE, Pencina KM, Jamerson K, Tuttle KR, Shapiro JJ, D'Agostino R, Massaro J, Henrich W, Dworkin LD. Renal artery stent outcomes: effect of baseline blood pressure, stenosis severity, and translesion pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2487–2494.
231. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–1962.
232. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindewij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840–848.
233. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, Gray WA, Gupta R, Hamburg NM, Katzen BT, Lookstein RA, Lumsden AB, Newburger JW, Rundek T, Sperati CJ, Stanley JC. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1048–1078.
234. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;48:865–871.
235. Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. Short and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg* 2012;55:421–427.
236. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525–532.
237. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:813–820.
238. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014;63:186–197.
239. van den Berg DT, Deinum J, Postma CT, van der Wilt GJ, Riksen NP. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2012;14:773–781.
240. Cianci R, Martina P, Borghesi F, di Donato D, Polidori L, Lai S, Ascoli G, de Francesco I, Zaccaria A, Gigante A, Barbano B. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: anti-hypertensive drugs and renal outcome. *Angiology* 2011;62:92–99.
241. Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R, Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:666–675.
242. Balzer KM, Neuschafer S, Sagban TA, Grottemeyer D, Pfeiffer T, Rump LC, Sandmann W. Renal artery revascularization after unsuccessful percutaneous therapy: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:111–115.
243. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009;49:667–674.
244. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599–1606.
245. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101–1109.
246. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(suppl S):S5–S67.
247. Abou-Zamzam AM Jr, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, Bianchi C. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;21:458–463.
248. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;62:1642–1651.
249. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:395–403.
250. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, Qiao Y, Hu D, Xu Y, Li J, Ma Y. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013;29:492–498.
251. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–2909.
252. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016;21:382–389.
253. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;11:1–184.
254. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:415–424.
255. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;153:325–334.
256. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1338–1345.
257. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitsla-

- ar PJ, de Haan MW, van Engelshoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1349–1357.
258. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, Baquer M, Vega de Ceniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:504–508.
259. Giugliano G, Laurenzano E, Rengo C, De Rosa G, Brevetti L, Sannino A, Perrino C, Chiariotti L, Schiattarella GG, Serino F, Ferrone M, Scudiero F, Carbone A, Sorropago A, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 2012;12(suppl 1):S17.
260. Juergens JL, Barker NW, Hines EA Jr. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960;21:188–195.
261. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
262. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283–290.
263. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V, Brodmann M, De Carlo M, Tousoulis D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: have we walked the whole distance? *Atherosclerosis* 2016;252:199–200.
264. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;95:411–414.
265. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension* 2011;58:148–154.
266. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:481–489.
267. Mirault T GA, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulon C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E. Impact of beta-blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease. The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5916.
268. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000990.
269. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD005263.
270. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Peters RJ. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2015;61:512–518.
271. Bermingham SL, Sparrow K, Mullis R, Fox M, Shearman C, Bradbury A, Michaels J. The cost-effectiveness of supervised exercise for the treatment of intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:707–714.
272. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, Nawaz S, Tew GA. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:690–706.
273. Back M, Jivegard L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, Sjogren P. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med* 2015;47:801–808.
274. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009638.
275. Jakubseviciene E, Vasiliauskas D, Velicka L, Kubilius R, Milinaviciene E, Vencloviene J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:7961–7976.
276. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:961–968.
277. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, Carbone A, Scudiero F, Ferrone M, Corrado R, Izzo R, Chiariotti L, Perrino C, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg* 2012;12(suppl 1):S15.
278. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, Taylor L, Chan C, Sharma L, Schneider JR, Ridker PM, Green D, Quann M. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757–761.
279. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD000986.
280. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;99:1630–1638.
281. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, Sosa JA. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;20:443–455.
282. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Editor's choice—first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:638–647.
283. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, Vardas PE, Zamorano JL. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation* 2014;130:2213–2214.
284. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:357–362.
285. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Phung OJ, Farah W, Montori VM, Conte MS, Murad MH. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg* 2015;61(3 suppl):54s–73s.
286. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Goldberg S, Jaff MR, Steffes MW, Comerota AJ, Ehrman J, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Collins T, Badenhop DT, Bronas U, Hirsch AT. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: sixmonth outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012;125:130–139.
287. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263.
288. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1936–1944.

289. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, Patel MR, Jones WS. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015;169:924–937.
290. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reise JA, Thompson SG. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:680–688.
291. Jongkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52:1376–1383.
292. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg* 2012;56:1606–1614.
293. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg JP. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2015;62:75–82.
294. Bosiers M, DeLoose K, Callaert J, Maene L, Beelen R, Keirse K, Verbiest J, Peeters P, Schroe H, Lauwers G, Lansink W, Vanslembroeck K, D'Archange O, Hendriks J, Lauwers P, Vermassen F, Randon C, Van Herzele I, De Ryck F, De Letter J, Lanckneus M, Van Betsbrugge M, Thomas B, Deleersnijder R, Vandekerckhof J, Baeyens I, Berghmans T, Buttiens J, Van Den Brande P, Debing E, Rabbia C, Ruffino A, Tealdi D, Nano G, Stegher S, Gasparini D, Piccoli G, Coppi G, Silingardi R, Cataldi V, Paroni G, Palazzo V, Stella A, Gargiulo M, Muccini N, Nessi F, Ferrero E, Pratesi C, Fargion A, Chiesa R, Marone E, Bertoglio L, Cremonesi A, Dozza L, Galzerano G, De Donato G, Setacci C. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:235–253.
295. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011;53:1728–1737.
296. Goode SD CT, Gaines PA. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg* 2013;100:1148–1153.
297. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G, Giannoukas AD. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:616–622.
298. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;51:1425–1435.
299. Kavanagh CM, Heidenreich MJ, Albright JJ, Aziz A. Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes. *J Vasc Surg* 2016;64:1327–1334.
300. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg* 2011;25:1063–1069.
301. Crawford JD, Perrone KH, Wong VW, Mitchell EL, Azarbal AF, Liem TK, Landry GJ, Moneta GL. A modern series of acute aortic occlusion. *J Vasc Surg* 2014;59:1044–1050.
302. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwendtner M, Puchner S, Beschorner U, Ristl R, Schoder M. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:25–32.
303. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwendtner M, Puchner S, Ristl R, Schoder M. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1320–1327.
304. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Cao AY, Jaff MR. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year followup from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012;19:1–9.
305. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115:2745–2749.
306. Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1295–1302.
307. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Muller-Hulsbeck S, Nehler MR, Benenati JF, Scheinert D. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:145–153.
308. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015;131:495–502.
309. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358:689–699.
310. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccali GB, Hanninen EL. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:831–840.
311. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2013;58:386–395.
312. Scheinert D, Werner M, Scheinert S, Paetzold A, Banning-Eichenseer U, Piorkowski M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S, Schmidt A. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:65–71.
313. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Nanto S, Nobuyoshi M. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:16–23.
314. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(5 suppl):52s–68s.
315. Arvela E, Venermo M, Soderstrom M, Alback A, Lepantalo M. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg* 2012;26:396–403.
316. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, McNamara T, Nehler M. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:752–759.

317. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). *J Vasc Surg* 2014;59:220–234.e2.
318. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307–314.
319. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuoka TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care* 2010;33:2538–2542.
320. Dominguez A 3rd, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:429–444.
321. Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2009;16(2 suppl 2):31–62.
322. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;52:485–492.
323. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925–1934.
324. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, Peeters P, Vermassen F, Landini M, Snead DB, Kent KC, Rocha-Singh KJ. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1568–1576.
325. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2014;27:82–84.
326. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, Andronis L, Roberts T, Deeks J, Bradbury A. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:11.
327. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002938.
328. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NVIFGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;377:1929–1937.
329. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD008347.
330. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:775–783.
331. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):815s–843s.
332. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517–538.
333. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002784.
334. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1736–1743.
335. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal Artery stenosis in patients with peripheral artery disease: prevalence, risk factors and long-term prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;53:380–385.
336. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: P Lanzer, ed. *PanVascular Medicine*, 2nd ed. Berlin: Springer, 2015:4779–4810.
337. Ahmed B Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:262–271.
338. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Yuh DD. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:159–66; discussion 159–66.
339. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006;27:1861–1867.
340. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegrone J, FitzGerald G, Steg PG. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol* 2007;100:1–6.
341. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:283–294.
342. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Bains S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:779–783.
343. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, Patel MR, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED, Roe MT. Polyvascular disease and longterm cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:541–549.
344. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, Henry P, Belle L, Cohen A, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G, for the AMERICA Investigators. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA Study (submitted).
345. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S, Wertella KP, Paone G. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg* 2016;63:710–714.
346. Masabni K RS, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF 3rd. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1253–1260.
347. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:607–624.
348. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, Kross R, Wallesch CW, Kozian A, Huth C, Goertler M. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:690–696.
349. Stamou SC Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:1508–1513.
350. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:383–391.
351. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Ola-

- vegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489–1497.
352. Illuminati G, Ricco JB, Calio F, Pacile MA, Miraldi F, Frati G, Marcrina F, Toscano M. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg* 2011;54:993–999.
353. Randall MS, McKevitt F, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke* 2006;37:435–439.
354. Van der Heyden J SM, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation* 2007;116:2036–2342.
355. Versaci F, Del Giudice C, Scafuri A, Zeitani J, Gandini R, Nardi P, Salvati A, Pampana E, Sebastiano F, Romagnoli A, Simonetti G, Chiariello L. Sequential hybrid carotid and coronary artery revascularization: immediate and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1508–1513.
356. Chiariello L NP, Pellegrino A, Saitto G, Chiariello GA, Russo M, Zeitani J, Versaci F. Simultaneous carotid artery stenting and heart surgery: expanded experience of hybrid surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2015;99: 1291–1297.
357. Shishebor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. A direct comparison of early and late outcomes with three approaches to carotid revascularization and open heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1948–1956.
358. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977–986.
359. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:380–389.
360. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR. Carotid stenting prior to coronary bypass surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:309–319.
361. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, Oyama K, Tobita K, Shishido K, Nomura Y, Yamanaka F, Sugitatsu K, Okamura N, Mizuno S, Arima K, Suenaga H, Murakami M, Tanaka Y, Matsumi J, Takahashi S, Tanaka S, Takeshita S, Saito S. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:30–35.
362. Kim EK SP, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Gwon HC, Lee SH, Hong KP, Park JE, Kim DK, Choi SH. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci* 2013;28:87–92.
363. Hussein AA UK, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1220–1225.
364. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091–1095.
365. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whoolley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 2013;18:176–184.
366. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhubl SR, Lincoff AM, Tchong JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1567–1572.
367. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rolle F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:815–820.
368. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, Schaff HV, Holmes DR Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999;100:171–177.
369. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, Kazi DS, Solomon MD, Chang TI, Shilane D, Go AS. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:727–734.
370. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack MJ, Feldman T, Morice MC, Staehle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–650.
371. Dencker D, Pederson F, Engstrom T, Kober L, Hojberg S, Nielsen MB, Schroeder TV, Lon L. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol* 2016;202:604–608.
372. Neufang A, Dorweiler B, Espinola-Klein C, Savvidis S, Doemland M, Schotten S, Vahl CF. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg* 2014;60:1543–1553.
373. Spronk S, White JV, Ryjewski C, Rosenblum J, Bosch JL, Hunink MG. Invasive treatment of claudication is indicated for patients unable to adequately ambulate during cardiac rehabilitation. *J Vasc Surg* 2009;49:1217–1225.
374. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:90–95.
375. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tressoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465–2476.
376. Jones WS, Clare R, Ellis SJ, Mills JS, Fischman DL, Kraus WE, Whellan DJ, O'Connor CM, Patel MR. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol* 2011;108:380–384.
377. Inglis SC, Bebchuk J, Al-Suhaim SA, Case J, Pfeffer MA, Solomon SD, Hou YR, Pitt B, Dargie HJ, Ford I, Kjekshus J, Zannad F, Dickstein K, McMurray JJ. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013;168:1094–1101.
378. Nakamura Y, Kunii H, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Impact of peripheral artery disease on prognosis in hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2015;79:785–793.
379. van Straten AH, Firanescu C, Soliman Hamad MA, Tan ME, ter Woorst JF, Martens EJ, van Zundert AA. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg* 2010;89:414–420.
380. Calvet D, Touze E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic

- stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation* 2010;121:1623–1629.
381. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;91: 1438–1441.
382. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, Pacile MA, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Mazzesi G, Miraldi F, Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:139–145.
383. Illuminati G, Schneider F, Greco C, Mangieri E, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Pizzardi G, Calio F, Miraldi F, Macrina F, Totaro M, Greco E, Mazzesi G, Tritapepe L, Toscano M, Vietri F, Meyer N, Ricco JB. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:366–774.
384. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP, Goei D, Verhagen HJ, Neskovic AN, Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:435–440.
385. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, Roussillon KC, Keeley EC. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol* 2012;110:736–740.
386. Ishihara T, Iida O, Tosaka A, Soga Y, Sakamoto Y, Hirano K, Nanto S, Uematsu M. Severity of coronary artery disease affects prognosis of patients with peripheral artery disease. *Angiology* 2013;64:417–422.
387. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517–573.
388. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014;35:1112–1119.
389. Cho I, Chang H, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Maffei E, Cademartiri F, Kaufmann P, Shaw LJ, Raff GL, Chinnaiyan KM, Villines TC, Cheng V, Nasir K, Gomez M, Min JK; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation* 2012;126:304–313.
390. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:1195–1202.
391. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
392. Sirimarco G, Amarengo P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S, Rother J, Mas JL, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherothrombosis. *Stroke* 2013;44:373–379.
393. Amighi J, Schlager O, Haumer M, Dick P, Mlekusch W, Loewe C, Bohmig G, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2009;39:784–792.
394. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060–3067.
395. Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2012;30:685–687.
396. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010;15:461–468.
397. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Phippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1170–1174.
398. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364–1373.
399. Hedberg P, Hammar C, Selmerud J, Viklund J, Leppert J, Hellberg A, Henriksen E. Left ventricular systolic dysfunction in outpatients with peripheral atherosclerotic vascular disease: prevalence and association with location of arterial disease. *Eur J Heart Fail* 2014;16:625–632.
400. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
401. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology* 2013;64:540–543.
402. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA, Aiello FA, Kahn S, Connolly P, McKinsey JF. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2012;55:353–362.
403. Inglis SC, Hermis A, Shehab S, Newton PJ, Lal S, Davidson PM. Peripheral arterial disease and chronic heart failure: a dangerous mix. *Heart Fail Rev* 2013;18:457–664.
404. Inglis SC, McMurray JJ, Bohm M, Schaufelberger M, van Veldhuisen DJ, Lindberg M, Dunselmann P, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Wagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). *Eur J Heart Fail* 2010;12:698–705.

405. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, Aban I, Love TE, Eichhorn EJ, Ahmed A. Effects of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure: a propensity-matched study. *Circ Heart Fail* 2010;3:118–124.
406. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
407. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace* 2016;18:794–798.
408. Abovans V, Lacroix P, Echahidi N, Mohty D. Ankle-brachial index in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1456–1457.
409. Gallego P, Roldan V, Marin F, Jover E, Manzano-Fernandez S, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2012;42:1302–1308.
410. O'Neal WT, Efirid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001270.
411. Wasmer K, Unrath M, Kobe J, Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Breithardt G, Eckardt L, Reinecke H. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015;199:223–228.
412. euroSCORE interactive calculator. <http://www.euroscore.org/calc.html>.
413. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705–1715.
414. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.
415. Skelding KA, Yakubov SJ, Kleiman NS, Reardon MJ, Adams DH, Huang J, Forrest JK, Popma JJ. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in women at high risk for surgical aortic valve replacement (from the CoreValve US High Risk Pivotal Trial). *Am J Cardiol* 2016;118:560–566.
416. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Interv Aging* 2007;2:645–454.
417. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;371:967–968.
418. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
419. Sinning JM, Horack M, Grube E, Gerckens U, Erbel R, Eggebrecht H, Zahn R, Linke A, Sievert H, Figulla HR, Kuck KH, Hauptmann KE, Hoffmann E, Hambrecht R, Richardt G, Sack S, Senges J, Nickenig G, Werner N. The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Am Heart J* 2012;164:102–110.
420. Erdogan HB, Goksedef D, Erentug V, Polat A, Bozbuga N, Mansuroglu D, Guler M, Akinci E, Yakut C. In which patients should sheathless IABP be used? An analysis of vascular complications in 1211 cases. *J Card Surg* 2006;21:342–346.
421. Ohman JW, Vemuri C, Prasad S, Silvestry SC, Jim J, Geraghty PJ. The effect of extremity vascular complications on the outcomes of cardiac support device recipients. *J Vasc Surg* 2014;59:1622–1627.